



Predictive models of toxicity in intensity modulated radiotherapy

Jian Zhu

► To cite this version:

Jian Zhu. Predictive models of toxicity in intensity modulated radiotherapy. Other. Université de Rennes; Southeast university (Nanjing, China), 2013. English. NNT : 2013REN1S017 . tel-00855266

HAL Id: tel-00855266

<https://theses.hal.science/tel-00855266>

Submitted on 29 Aug 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Mention : Traitement du Signal et Télécommunications
Ecole doctorale Matisse

présentée par

Jian ZHU

Préparée à l'unité de recherche LTSI – INSERM U1099
Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image
Université de Rennes 1, France
Laboratory of Image Science & Technology (LIST)
Southeast University, Nanjing, Chine

**Modèles prédictifs de
toxicité en
radiothérapie par
modulation
d'intensité**

**Soutenue à Nanjing, Chine
le 18/01/2013**

devant le jury composé de :

Dimitri LEFKOPOULOS

Physicien Médical, Institut Gustave Roussy / *rapporteur*

Zhiguo GUI

Professeur, North University of China / *rapporteur*

Baosheng LI

PUPH, Shandong Cancer Hospital and Institute /
examineur

Renaud DE CREVOISIER

PUPH, Université de Rennes 1 / *directeur de thèse*

Limin LUO

Professeur, Southeast University / *co-directeur de thèse*

Antoine SIMON

MCU, Université de Rennes 1 / *co-directeur de thèse*

Modèles prédictifs de toxicité en radiothérapie par modulation d'intensité

Chapitre I.	Introduction.....	3
I.1.	Développement de techniques d'irradiation complexes par modulation d'intensité et guidées par l'image.....	3
I.2.	Modèles prédictifs de toxicité radio-induite	4
I.2.a.	Facteurs influant la toxicité radio-induite	5
I.2.b.	Critères de classification de la toxicité radio-induite	5
I.2.c.	Modèles de prédiction de la toxicité après radiothérapie	5
I.3.	Questions non résolues concernant la prédiction de la toxicité en cas d'IMRT et objectifs de la thèse	7
Chapitre II.	Identification et comparaison des modèles de prédiction de la toxicité (modèles NTCP)	9
II.1.	Introduction sur les six modèles NTCP et objectif du travail les concernant.....	9
II.1.a.	Modèle LKB (Lyman-Kutcher-Burman).....	9
II.1.b.	Modèle Logit-EUD et modèle de Schultheiss	10
II.1.c.	Modèle Poisson EUD et modèle de Källman	11
II.1.d.	Modèle parallèle.....	11
II.2.	Identification des modèles par maximum de vraisemblance	12
II.3.	Algorithmes d'optimisation.....	13
II.4.	Prédiction des toxicités rectale et vésicale tardives en radiothérapie du cancer de la prostate	16
II.4.a.	Provenance et critères d'inclusion des patients dans le travail de thèse	17
II.4.b.	Technique de radiothérapie	17
II.4.c.	Critères de jugement de toxicité	18
II.4.d.	Résultats	19
II.4.e.	Vérification de l'identification des paramètres et comparaison de la capacité prédictive des modèles	22
II.5.	Prédiction de l'œsophagite aigue en radiothérapie du cancer bronchique non à petites cellules.....	27

II.5.a.	Méthodes et données	28
II.5.b.	Résultats	29
Chapitre III.	Utilisation du modèle de dose équivalente uniforme (EUD) en IMRT prostatique	31
III.1.	Le concept d'EUD	31
III.2.	Utilisation du modèle EUD en IMRT du cancer de la prostate.....	31
III.2.a.	Objectif	31
III.2.b.	Données et méthodes	32
III.2.c.	Résultats	33
Chapitre IV.	Application de modèles biologiques dans l'optimisation de l'IMRT	36
IV.1.	Défis et problématiques, état de l'art	36
IV.2.	Approche scientifique et technique	37
IV.3.	Résultats	38
Chapitre V.	Correction du modèle traditionnel NTCP par le facteur de la dose biologique efficace (BED).	39
V.1.	Défis et enjeux, état de l'art	39
V.2.	Approche scientifique et technique	39
V.3.	Résultats	40
Chapitre VI.	Conclusion	43

Chapitre I. Introduction

Ce chapitre synthétise le principe, le protocole et le rôle de la radiothérapie par modulation d'intensité (*Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)*) pour le traitement des cancers de la prostate et du poumon qui serviront de modèles tumoraux pour ce travail. Il introduit ensuite les avancées scientifiques portant sur l'étude de la toxicité radio-induite des tissus sains et sur les modèles prédictifs correspondants.

I.1. Développement de techniques d'irradiation complexes par modulation d'intensité et guidées par l'image

Le rapport sur les taux de mortalité du Ministère Chinois de la Santé (*Disease mortality statistics report* (2009)) montre que le taux de mortalité lié au cancer a dépassé celui des pathologies cardiovasculaires et des pathologies cérébro-vasculaires. Cependant, d'après les statistiques de l'OMS, il existe des signaux forts d'une décroissance de la mortalité par cancer en Europe et Amérique du Nord, même si ces cancers restent la première cause de mortalité dans ces pays.

La radiothérapie, seule ou combinée à une autre thérapie, représente plus de 40% des traitements du cancer [1]. Dans le futur, 65% des patients traités pour cancer devraient recevoir une radiothérapie durant leur traitement [2]. Différentes évolutions technologiques ont fait évoluer les traitements par radiothérapie. La radiothérapie "conventionnelle" externe, 2D-XRT, a introduit la simulation du traitement du patient suivant deux incidences (antéro-postérieure (AP) et latérale) grâce à des projections par rayons X. Avec cette technique, les médecins oncologues pouvaient localiser approximativement la tumeur, délinéer la région cible sur la peau des patients et utiliser des champs d'irradiation rectangulaires grâce aux collimateurs des accélérateurs linéaires (cf. Fig. I.1(a)). Ce mode de traitement a constitué historiquement le premier jalon vers une radiothérapie guidée par l'image (*Image Guided Radiotherapy, IGRT*), la radiographie standard ne permettant pas le plus souvent la visualisation des cibles tumorales, excepté les lésions osseuses. La distribution de dose n'était donc pas conformationnelle et l'irradiation des tissus sains était donc importante. Faute d'un ciblage optimal, le risque de toxicité était trop important pour envisager alors une escalade de dose, alors que la relation dose-effet était très probable en termes de contrôle local.

Avec le développement de la technologie des accélérateurs, de l'informatique (réseau) et de l'intégration d'images médicales, la radiothérapie est entrée dans l'ère de la radiothérapie conformationnelle 3D (3D-CRT) dans les années 1990. Celle-ci repose sur la simulation du traitement à partir d'images scannographiques, et par l'utilisation de systèmes 3D de planification de traitement (3D-TPS). Grâce aux techniques de reconstruction d'images, la tumeur et les organes à risques sont localisés dans l'espace 3D et les champs d'irradiation peuvent être ajustés en considérant la « vue de la source » (*beam's eye view*) (cf. Fig. I.1(b)). Le TPS peut être utilisé pour optimiser chaque paramètre du processus d'irradiation et pour évaluer la distribution de dose à la fois sur la tumeur et les organes à risque, notamment suivant une représentation par histogrammes dose-volume (HDV) [3, 4]. La 3D-CRT permet donc des distributions de dose plus conformationnelles, qui épargnent mieux les tissus sains et rend possible des escalades de dose dans la tumeur [5].

La radiothérapie par modulation d'intensité (*Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT*) est, après la 3D-CRT "standard", une nouvelle révolution technique qui s'est développée progressivement à partir des années 2000 [6]. Elle repose sur l'utilisation de collimateurs multi-lames (MLC) pour diviser les champs d'irradiation en sous-champs, et ajuste les profils d'intensité suivant chaque angle en fonction de contraintes de dose-volume demandées par le radiothérapeute et calculées par un système de planification inverse. Cette technique apporte une irradiation plus conformationnelle et homogène de la cible tout en épargnant mieux les tissus sains. Elle est particulièrement utile dans le cas de cibles tumorales de forme concave (telle que la prostate) très proches d'organes sains souvent de forme convexe (tel que le rectum en cas d'irradiation prostatique) (cf. Fig. I.1(c)). Il faut souligner l'importance de l'établissement de la relation dose-volume / toxicité ou contrôle local dans les différentes localisations tumorales irradiées parce qu'elles sont nécessaires à la mise en œuvre de la planification inverse qui doit répondre à des objectifs dosimétriques. L'intégration d'une imagerie embarquée dans l'accélérateur, permettant en particulier la visualisation des tissus mous (tumeur et tissus sains) au moment de la séance d'irradiation, a permis aussi le développement très récent et crucial des techniques d'IGRT, dans un objectif de correspondance entre dose planifiée et dose délivrée.

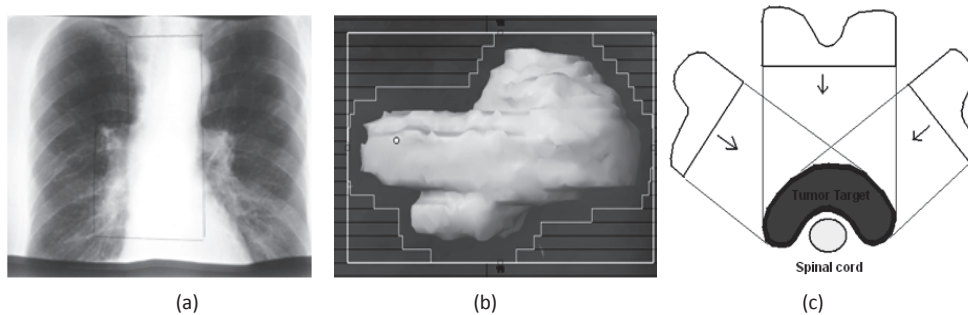


Fig. I.1 : Illustration des trois principales techniques de radiothérapie externe (a) 2D-XRT (b) 3D-CRT (c) IMRT

I.2. Modèles prédictifs de toxicité radio-induite

La précision de la radiothérapie s'est donc fortement accrue depuis 2 décennies avec le développement des techniques d'irradiation de plus en plus complexes. La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses tout en épargnant les tissus sains périphériques. La radiothérapie doit respecter le principe de justification et d'optimisation. La justification de la décision d'irradier repose sur la mise en parallèle des avantages de la radiothérapie avec ses inconvénients, en se fondant sur les connaissances médicales avérées. L'optimisation en radiothérapie se définit comme l'ensemble des procédures, qui, au cas par cas, permettent d'obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque, c'est-à-dire permettent de délivrer dans un temps adapté une dose optimale à la tumeur et la dose la plus faible possible dans les tissus sains et les organes à risque proches de la tumeur. Même les technologies les plus avancées utilisant des photons (à l'exclusion des électrons et des protons) ne peuvent épargner totalement les tissus sains. Des toxicités sont donc toujours observées, en particulier dans les contextes d'escalade de dose. La compréhension de celles-ci est cruciale. Elle est rendue possible en particulier du fait du recul important des techniques d'irradiation conformationnelles, ayant conduit à la fois à une description clinique des effets secondaires plus rigoureuse et surtout à l'analyse des matrices de dose devenues plus accessibles.

I.2.a. Facteurs influant la toxicité radio-induite

Suivant les localisations tumorales, les toxicités générées par la radiothérapie sont très variables dans leur expression clinique et leur intensité, impliquant donc des classifications spécifiques. La toxicité radio-induite est fonction de différents facteurs qui seront successivement décrits. Leur identification est cruciale dans un objectif de prédiction de la toxicité;

I.2.b. Critères de classification de la toxicité radio-induite

Il est nécessaire de proposer une description standard objective pour grader quantitativement les différentes toxicités des différents organes. Au moins, trois échelles de gradation des complications radio-induites ont été proposées successivement dans le temps :

1. L'échelle RTOG/EORTC proposée par le *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* pour les toxicités aiguës et par le *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* pour les toxicités tardives [7, 8] ;
2. L'échelle LENT/SOMA (*late effects of normal tissues/subjective objective management analytic*), proposée en 1995 [9-13], qui correspond à la dernière version de l'échelle RTOG/EORTC pour les toxicités tardives et a été proposée pour remplacer la précédente échelle EORTC ;
3. L'échelle CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) qui est une classification standardisée des effets secondaires utilisée pour évaluer les différents traitements du cancer (radiothérapie et drogues). Elle a été développée par le *National Cancer Institute*. Plusieurs versions se sont succédées, dans un objectif de description la plus précise et objective des effets secondaires, aigus ou tardifs. La version actuelle est la V.4.0, datant de 2009. La plupart des essais thérapeutiques européens et américains utilisent aujourd'hui cette échelle [14].

Anacak [15] a proposé une comparaison des échelles LENT/SOMA et RTOG/EORTC et a montré que l'échelle LENT/SOMA est plus précise pour rapporter les complications tardives du rectum et de la vessie. Hoeller [16] a proposé la même comparaison pour évaluer la toxicité cutanée et a montré une supériorité de l'échelle LENT/SOMA pour la toxicité tardive. Ces différentes échelles sont encore souvent combinées pour rapporter les toxicités.

I.2.c. Modèles de prédiction de la toxicité après radiothérapie

Avec le développement de la radiothérapie conformationnelle, de plus en plus de données de suivi clinique ont été collectées. A partir de ces données cliniques combinées aux données dosimétriques 3D, des facteurs prédictifs de toxicité ont été recherchés en particulier en intégrant les histogrammes dose-volume (HDV), le fractionnement et les techniques d'irradiation. Depuis les années 70, des modèles mathématiques pour la prédiction et la classification de la toxicité ont été proposés. Plus récemment, avec l'avènement de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT), les méthodes de prédiction de la toxicité pourront potentiellement dépasser les limitations liées à l'utilisation d'informations exclusivement préthérapeutiques pour aller vers des modèles prédictifs tridimensionnels prenant en compte les déformations survenant en cours de traitement. Plusieurs paramètres ont été ainsi individualisés:

1. Facteurs dose-volume :

L'HDV permet une quantification et une visualisation de la relation entre la dose reçue et les volumes d'organes correspondants. Les facteurs dose-volume ont été très largement utilisés pour la prédiction de la toxicité. Ces facteurs incluent : la dose maximale (D_{max}), la dose minimale (D_{min}), la dose moyenne (D_{mean}) et le pourcentage de volume recevant une certaine dose (V_{dose}).

L'étude la plus large sur ces facteurs a été réalisée initialement par Emami [17] en 1991, qui liste les relations entre facteurs dose-volume et prédiction de 5% et 50% des événements de toxicité, pour 28 organes irradiés avec un suivi de 5 ans. Cependant, du fait des limites des techniques de radiothérapie, cette étude ne repose que sur une division des tissus sains en trois parties (1/3, 2/3 et 3/3 du volume) et sur des probabilités de toxicité limitées à 5% et 50%. Les toxicités décrites sont également souvent aujourd'hui peu observées. Cette publication propose donc finalement une description approximative un peu dépassée des relations entre les facteurs dose-volume et toxicité.

En 2007, l'AAPM (*American Association of Physicists in Medicine*) et l'ASTRO (*American Society for Radiation Oncology*) ont proposé le projet QUANTEC (*QUAntitative Normal Tissue models in the Clinic*), qui synthétise et actualise les relations entre facteurs dose-volume et prédiction de la toxicité pour 18 organes [18]. Ce travail plus récent est donc devenu la référence.

2. Dose uniforme équivalente:

La dose équivalente uniforme (*EUD, Equivalent Uniform Dose*) a été proposée initialement par Niemierko en 1997 [19]. Elle permet de convertir une distribution non uniforme en distribution de dose uniforme ayant le même effet biologique ou clinique (contrôle local/toxicité). En 1999, Niemierko a proposé l'extension de l'EUD au gEUD (*general EUD*) pour décrire la dose reçue par les tissus sains [20]. Le calcul de l'EUD ne repose que sur un seul paramètre, noté a , défini suivant les caractéristiques dose-volume des organes (cf section III.1). Par exemple, quand l'EUD est utilisée pour décrire un organe à risque, a a une valeur positive : pour les organes en série comme le rectum ou la moelle épinière, $a \in (0,20]$, les valeurs élevées rendant l'EUD plus sensible aux points chauds (une dose élevée sur un petit volume) ; pour les organes en parallèle, comme les poumons, le foie ou les reins, $a \in (0,1)$, les faibles valeurs rendant l'EUD plus sensible aux zones froides (des faibles doses sur de grands volumes) [20, 21]. Contrairement aux seuils portant sur les facteurs dose-volume, le calcul de l'EUD repose sur la division de l'organe en sous-unités volumétriques et considère la dose dans chacun d'eux. L'EUD a ainsi une meilleure correspondance biologique [22]. Des travaux ont ainsi montré qu'il existe une relation significative entre l'EUD et la probabilité de toxicité [23, 24] et que l'EUD peut donc être utilisée comme facteur d'évaluation du risque de toxicité et être incorporée dans la fonction objectif pour l'optimisation de l'IMRT.

3. Modèles *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP) :

La prédiction de la toxicité à partir de valeurs telles que D_{max} , D_{mean} ou D_{dose} ne permet pas de prendre en compte l'ensemble de l'histogramme dose-volume et la répartition de la dose sur l'ensemble du volume de l'organe. Les modèles NTCP (*Normal Tissue Complication Probability*) permettent de lever cette limite.

- Ditschilo [25] a initialement proposé en 1978 le premier modèle mathématique simple de prédiction de toxicité (CPF, *complication probability factor*), qui divise les organes sains en un

ensemble d'éléments de volume indépendants associés à des poids respectifs. La valeur CPF correspond à la somme pondérée de ces éléments de volume. Le modèle CPF est un critère de classification et peut être utilisé pour comparer approximativement différents schémas de traitement. Lyman [26] a indiqué que « *le modèle CPF est une simple fonction dose-réponse pondérée par le volume, et il est reconnu qu'il présente certaines insuffisances, en particulier liées au fait que sa probabilité de toxicité est non bornée et linéaire en fonction du volume absolu de tissu irradié* ».

- Le modèle LKB (Lyman-Kutcher-Burman) est le modèle NTCP le plus connu et le plus utilisé. Lyman [27] est le premier à avoir proposé la modélisation de la réponse à la dose par une fonction sigmoïde (*sigmoid dose response (SDR)*) pour décrire l'impact de la dose après une irradiation uniforme totale ou partielle.

- Par la suite, Kutcher, Burman [28, 29] et Lyman [30] ont proposé successivement deux méthodes de réduction de l'HDV pour simplifier le modèle SDR, le rendant ainsi utilisable pour la prédiction de la toxicité liées à une irradiation non-uniforme et partielle des organes.

- De même, Schultheiss, Källman et Jackson ont proposé successivement les modèles NTCP suivants : modèle Logit-EUD [31], modèle de Schultheiss [31], modèle Poisson-EUD [32], modèle de Källman [32] et modèle parallèle [33-35].

Le point commun de l'ensemble de ces modèles est de supposer que les tissus sains sont composés d'un ensemble d'éléments de volume suffisamment petits pour que leur irradiation puisse être considérée comme uniforme. Chaque modèle correspond à une fonction de densité de probabilité faisant correspondre une probabilité de toxicité à une valeur résultant de la réduction de l'HDV. Chaque modèle repose sur un nombre réduit de paramètres (deux ou trois) qui sont décrits dans le chapitre II.

4. Autres approches de prédiction :

En plus des facteurs et des modèles prédictifs mentionnés ci-dessus, des méthodes reposant sur le traitement de l'information ont été proposés pour la prédiction de la toxicité, avec notamment les réseaux de neurones (Munley en 1999 [36]), les méthodes de classification (Thames en 2004 [37]), la validation croisée (El Naqa en 2006 [38]), des méthodes statistiques reposant sur les images anatomiques (Deasy en 2008 [39]), les méthodes par nomogrammes (Valdagni en 2009 [40]) et enfin les méthodes basées atlas, reposant sur le recalage élastique des images scanner d'une population de patients vers un patient de référence de façon à évaluer indépendamment la sensibilité de différentes régions des organes (Acosta en 2010 [41]).

I.3. Questions non résolues concernant la prédiction de la toxicité en cas d'IMRT et objectifs de la thèse

Jusqu'alors la prédiction de la toxicité en radiothérapie repose sur des modèles ou des méthodes de classification. Avec ces outils, les médecins et les physiciens médicaux peuvent prédire, avant le traitement, la probabilité d'occurrence de la toxicité et ainsi comparer quantitativement différents plans de traitement. Cependant, il subsiste un certain nombre de questions, incluant :

1. La comparaison des capacités prédictives des différents modèles NTCP. Des travaux proposent la comparaison de différents modèles NTCP pour la prédiction de la toxicité associée à un organe donné. Cependant, il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude comparant l'ensemble des six modèles [28, 31-33].

2. L'identification des valeurs des paramètres des modèles. En effet, si les méthodes d'optimisation sont très nombreuses, il n'y a pas, à notre connaissance, de travaux comparant différentes approches pour identifier les valeurs des paramètres des modèles.
3. L'étude de la capacité des modèles prédictifs à prédire spécifiquement la toxicité vésicale. Il a été montré que les modèles NTCP sont prédictifs pour la toxicité rectale dans un contexte de radiothérapie du cancer de la prostate et des valeurs de paramètres ont été proposées. Cependant, à notre connaissance, aucun travail n'a démontré la capacité prédictive des modèles NTCP dans le cas de la vessie.
4. L'utilisation des modèles NTCP et des autres facteurs biologiques pour l'optimisation de l'IMRT. Si l'EUD a été beaucoup utilisée pour l'évaluation dosimétrique et pour l'optimisation de l'IMRT, les autres facteurs biologiques, comme le TCP et le NTCP, sont très peu utilisés dans les plates-formes commerciales d'IMRT et les poids relatifs entre facteurs physiques et biologiques n'ont pas été étudiés.
5. Les paramètres des différents modèles NTCP peuvent dépendre aussi d'autres paramètres non dosimétrique ayant un impact sur la toxicité, tels que des traitements associés comme la chimiothérapie. L'identification de ces paramètres en fonction de traitement associé n'est pas établie.
6. La correction des modèles NTCP traditionnels pour les différents types de fractionnement. Les modèles NTCP classiques ont été établis à partir de la dose biologique absorbée par les tissus sains. Cependant, si la population de patients considérée a été traitée avec un fractionnement différent, les modèles classiques doivent être adaptés en transformant la dose physique en dose biologique.

Les objectifs du travail de thèse visent à répondre point par point à chacune de ces six questions.

Chapitre II. Identification et comparaison des modèles de prédiction de la toxicité (modèles NTCP)

Ce chapitre propose l'identification et la comparaison de la capacité prédictive des différents modèles NTCP dans le cadre du cancer de la prostate (toxicités tardives rectale et vésicale) et du cancer bronchique non à petites cellules (toxicité aiguë œsophagienne).

II.1. Introduction sur les six modèles NTCP et objectif du travail les concernant

L'objectif de la radiothérapie est de maximiser l'irradiation de la tumeur tout en limitant autant que possible la toxicité des organes sains. La prédiction de la toxicité peut avoir un impact direct sur la planification du traitement en permettant d'estimer, et donc de comparer, la toxicité induite par différentes doses planifiées. Cette prédiction de la toxicité repose généralement sur des modèles de toxicité, les modèles NTCP. Ils reposent sur les histogrammes dose-volume (HDV) cumulatifs représentant le volume d'une structure recevant une dose égale ou supérieure à une dose donnée, résumant ainsi une distribution de dose 3D (voir par exemple la figure III.1). Six modèles NTCP ont été proposés depuis 1978. Ils reposent tous sur des paramètres dont la valeur doit être optimisée suivant des bases de données de suivi de patients. Des travaux de la littérature ont proposé des valeurs de paramètres pour un modèle ou plus, mais aucun n'a encore proposé de tous les optimiser et de les comparer pour sélectionner les modèles ayant la meilleure capacité prédictive.

Les objectifs de ce travail étaient, dans un cadre de prédiction des toxicités tardives rectale et vésicale en cas de radiothérapie prostatique et d'œsophagite aiguë en cas de radiothérapie du cancer bronchique non à petites cellules :

- d'implémenter l'ensemble des six modèles NTCP,
- d'identifier les valeurs des paramètres NTCP,
- de comparer l'ensemble des modèles NTCP pour déterminer celui ou ceux dont la valeur prédictive est la meilleure.

II.1.a. Modèle LKB (Lyman-Kutcher-Burman)

Le modèle NTCP le plus utilisé est le modèle « Lyman-Kutcher-Burman » (modèle LKB) qui a été intégré au système de planification de traitement (*Treatment Planning System, TPS*) Pinnacle® en suivant les valeurs de paramètres proposées par Burman [42, 43]. Lyman [27] avait initialement proposé la modélisation de la réponse à la dose par une fonction sigmoïde (voir par exemple la figure II.5) qui décrit la relation entre la dose uniforme D délivrée à tout ou partie de l'organe et la probabilité de toxicité :

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx \quad (\text{éq. 1})$$

où :

$$t = \frac{(D - TD_{50}(1))}{(m \cdot TD_{50}(1))} \quad (\text{éq. 2})$$

et :

$$D_{50}(v) = D_{50}(1) \cdot \left(\sum_i v_i \cdot d_i^{1/n} \right)^{-n} \quad (\text{éq. 3})$$

Ce modèle compte donc trois paramètres :

- $D_{50}(1)$ qui représente la tolérance de l'organe à l'irradiation en représentant la dose liée à une probabilité de 50% d'avoir une toxicité ;
- m qui caractérise la pente de la réponse à la dose au point $D_{50}(1)$;
- n qui représente l'effet de volume. Quand n est proche de 0, l'effet de volume est faible et l'organe est souvent qualifié d'« organe en série », comme la moelle épinière ou le rectum ; si n est proche de 1, l'effet de volume est important et l'organe est qualifié de « parallèle », comme le poumon ou les parotides.

A propos des valeurs possibles du paramètre n , Burman [43] a indiqué : « Puisque des valeurs faibles du paramètre n pour des tissus ou organes sains signifient une dépendance importante du NTCP au volume (ou de façon équivalente une grande dépendance de la probabilité de toxicité avec la dose), quand n s'approche de 0, la méthode de réduction d'histogramme fait que la probabilité résultante est déterminée par la dose la plus élevée de l'histogramme. Quand n est proche de l'unité, l'équation $TD(1) = TD(v) \cdot v^n$ fait que, si la dose et le volume de l'histogramme sont modifiés de telle façon que leur produit est conservé, la probabilité de toxicité est elle aussi conservée. Ainsi, quand n est proche de 1, la probabilité de toxicité est corrélée à l'intégrale de la dose. »

Pour illustrer la relation entre les paramètres du modèle et la probabilité résultante, les trois figures suivantes montrent l'évolution de la probabilité de toxicité (pour un ensemble de patients atteints d'un cancer de prostate) en faisant varier un seul des trois paramètres.

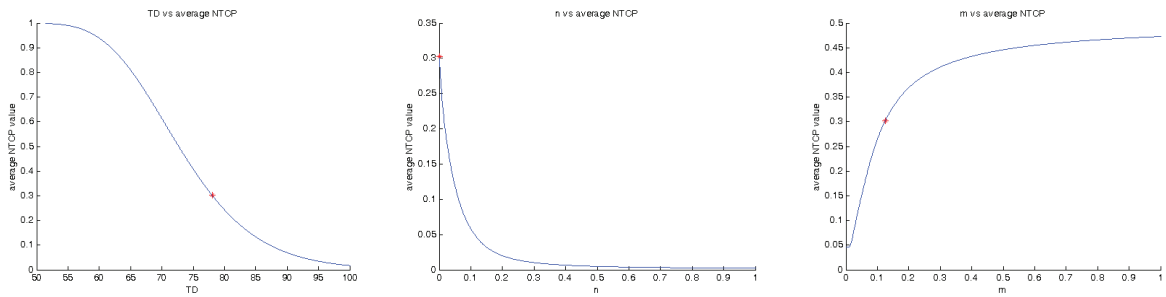


Fig. II.1 : Evolution de la probabilité estimée en faisant varier chacun des 3 paramètres (de gauche à droite : $D_{50}(1)$, n et m) pour le modèle LKB.

II.1.b. Modèle Logit-EUD et modèle de Schultheiss

Les modèles Logit-EUD et de Schultheiss ont tous deux été proposés par Schultheiss en 1983 [31]. Le modèle Logit-EUD est une équation logistique avec une méthode de réduction de l'HDV reposant sur l'EUD :

$$NTCP(d, v) = \left[1 + \left(\frac{D_{50}(1)}{D} \right)^k \right]^{-1} \quad (\text{éq. 4})$$

où D est l'EUD pour une irradiation partielle et inhomogène :

$$EUD = \left(\sum_i v_i d_i^{1/n} \right)^n \quad (\text{éq. 5})$$

k est le facteur de pente et $D_{50}(1)$ la tolérance de l'organe. Le paramètre n est intégré, comme facteur de volume effectif, à l'équation de réduction pour obtenir l'EUD. Ces trois paramètres ont le même sens que pour le modèle LKB.

Le modèle de Schultheiss considère que l'organe est composé de N sous-unités. La première étape est de calculer le NTCP pour une sous-unité i suivant une équation logistique, puis de calculer le NTCP pour l'ensemble de l'organe :

$$NTCP(d, v) = 1 - \prod_{i=1}^N \left[1 - NTCP(d_i, v_{ref}) \right]^{v/v_{ref}} \quad (\text{éq. 6})$$

où :

$$NTCP(d_i, v_{ref}) = \left[1 + \left(\frac{D_{50}}{d_i} \right)^k \right]^{-1} \quad (\text{éq. 7})$$

Ce modèle comporte donc deux paramètres : D_{50} et k .

II.1.c. Modèle Poisson EUD et modèle de Källman

Les modèles Poisson-EUD et de Källman ont tous deux été proposés par Källman en 1992 [32]. Le modèle Poisson EUD est une équation de Poisson avec un schéma de réduction d'HDV de type EUD :

$$NTCP(d, v) = 2^{-\exp\left(e^{\gamma\left(1 - \frac{EUD}{D_{50}}\right)}\right)} \quad (\text{éq. 8})$$

où :

$$EUD = \left(\sum_i v_i d_i^{1/n} \right)^n \quad (\text{éq. 9})$$

Les paramètres ont le même sens que pour le modèle LKB. Les deux modèles reposent sur le même schéma à deux étapes que les modèles Logit-EUD et de Schultheiss. Cependant le modèle de Källman a trois paramètres, D_{50} , γ et s :

$$NTCP(d, v) = \left\{ 1 - \prod_{i=1}^N \left[1 - P(D_i)^s \right]^{\Delta v_i} \right\}^{\frac{1}{s}} \quad (\text{éq. 10})$$

II.1.d. Modèle parallèle

Le modèle parallèle a été proposé par Wolfbarst, Niemierko et Jackson [33-35] en 1993. L'organe considéré est supposé être composé de sous-unités fonctionnelles indépendantes (*Functional Subunits, FSU*), organisées suivant une architecture parallèle. La toxicité apparaît alors uniquement si le nombre de FSU endommagées est supérieur à la réserve fonctionnelle du patient. La valeur NTCP est la proportion de patients ayant une réserve fonctionnelle inférieure à la fraction de l'organe endommagée : $NTCP = H(f)$ où f est la fraction de l'organe endommagée et $H(f)$ est la fonction de répartition de la réserve fonctionnelle pour la population de patients. Le modèle repose sur une fonction de répartition avec quatre paramètres :

- $d_{1/2}$ qui représente la dose pour laquelle la moitié des FSU est altérée ;

- k le facteur de pente qui détermine la vitesse avec laquelle la probabilité d'altération des FSU augmente avec la dose $d_{1/2}$;
- $V50$ et σ_v : ce modèle suppose que la fonction de répartition de la réserve fonctionnelle peut être décrite comme une fonction d'erreur (ou fonction d'erreur de Gauss, de forme sigmoïdale) spécifiée par la valeur moyenne de la réserve fonctionnelle V_{50} et par la largeur de la distribution de réserve fonctionnelle σ_v :

$$NTCP(d, v) = H(f) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_v^2}} \int_0^f dv \exp\left[-\frac{(v - v_{50})^2}{2\sigma_v^2}\right] \quad (\text{éq. 11})$$

où :

$$f = \sum_i v_i p(d_i) \quad (\text{éq. 12})$$

et :

$$p(d) = 1 / \left[1 + \left(d_{1/2} / d \right)^k \right] \quad (\text{éq. 13})$$

L'ensemble des modèles présentés est synthétisé par le tableau ci-dessous.

Model Name	Parameters	Formula
LKB	$D_{50}(1), n, m$	$NTCP(d, v) = \Phi^* \left(\frac{d_{max} - D_{50}(v)}{m \cdot D_{50}(v)} \right)$ where $D_{50}(v) = D_{50}(1) \cdot \left(\sum_i v_i \cdot d_i^{1/n} \right)^{-n}$
LogitEUD	D_{50}, n, k	$NTCP(d, v) = \left[1 + \left(\frac{D_{50}}{EUD} \right)^k \right]^{-1}$ where $EUD^{**} = \left(\sum_i v_i \cdot d_i^{1/n} \right)^n$
Schultheiss	D_{50}, k	$NTCP(d, v) = 1 - \prod_{i=1}^M \left[1 - NTCP(d, v_{ref}) \right]^{1/v}$ where $NTCP(d, v_{ref}) = \left[1 + \left(\frac{D_{50}}{EUD} \right)^k \right]^{-1}$
PoissonEUD	D_{50}, n, γ	$NTCP(d, v) = 2^{-\exp\left(\gamma \left(1 - \frac{EUD}{D_{50}}\right)\right)}$ where $EUD = \left(\sum_i v_i \cdot d_i^{1/n} \right)^n$
Kallman	D_{50}, s, γ	$NTCP(d, v) = \left\{ 1 - \prod_{i=1}^M \left[1 - P(D_i) \right]^s \right\}^{1/s}$ where $P(D_i) = 2^{-\exp\left(\gamma \left(1 - \frac{EUD}{D_{50}}\right)\right)}$
Parallel	$D_{1/2}, k, v_{50}, \sigma$	$NTCP(d, v) = H(f) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_v^2}} \int_0^f dv \exp\left[-\frac{(v - v_{50})^2}{2\sigma_v^2}\right]$ where $f = \sum_i v_i p(d_i)$, $p(d) = \frac{1}{1 + \left(D_{1/2} / d \right)^k}$

Tableau 1 : Synthèse des modèles considérés.

II.2. Identification des modèles par maximum de vraisemblance

Les valeurs des paramètres de chacun des modèles ont été identifiées suivant le maximum de vraisemblance. Pour un patient i , et quel que soit le modèle considéré, la valeur du NTCP peut être représentée par une fonction dépendant des valeurs de ces paramètres et des échantillons de l'HDV du patient :

$$NTCP_i = F(parameters, d_i, v_i) \quad (\text{éq. 14})$$

La log-vraisemblance L est alors calculée sur l'ensemble d'une base de données de patients. Pour chaque patient i , les valeurs de dose d_i , et les volumes associés v_i sont issus de l'HDV différentiel. Cet

histogramme différentiel est préalablement normalisé de telle façon que la somme des v_i soit égale à 1 et que les d_{ij} , après division par la dose maximale D_i à l'organe considéré, aient une valeur maximale proche de 1. Notons d_{ij} et v_{ij} les éléments des vecteurs d_i et v_i , où j représente l'indice de la classe de l'HDV différentiel du patient i . Dans l'équation ci-dessous, $R_i=1$ si le patient i a subi de la toxicité et $R_i=0$ sinon. L est alors défini par :

$$L(Parameters, d, v) = \sum_i \left(\log(p_i)^{R_i} + \log(1 - p_i)^{1-R_i} \right) \quad (\text{éq. 15})$$

L'objectif est donc de trouver les valeurs des paramètres pour lesquelles la valeur de L est minimale. Pour ce faire, des méthodes d'optimisation, développées en MATLAB (The MathWorks, Inc.) et décrites ci-dessous, ont été utilisées.

II.3. Algorithmes d'optimisation

Il y a deux grandes familles d'algorithmes d'optimisation : les algorithmes déterministes et les algorithmes stochastiques.

Les algorithmes déterministes ne reposent pas sur l'utilisation de variables aléatoires. Plusieurs exécutions d'une même méthode, à partir d'une initialisation identique, fourniront donc toujours le même résultat. Parmi ces méthodes se trouvent notamment les méthodes du simplexe (ne nécessitant pas de calcul de dérivées), du gradient ou du gradient conjugué (reposant sur les dérivées partielles d'ordre 1, calculées analytiquement ou numériquement), de Newton, ou quasi-Newton (reposant sur l'estimation des dérivées partielles du second ordre). Ces méthodes ont comme caractéristiques d'être rapides mais aussi de risquer de converger vers un minimum local. Elles sont adaptées à des problèmes où la fonction à minimiser est convexe.

La méthode du simplexe, proposée par George Dantzig en 1947, fait partie de ces méthodes déterministes. En substance, elle repose sur la considération d'un simplexe, c'est-à-dire d'un polyèdre de $N+1$ sommets pour un espace de recherche de dimension N (un triangle en 2 dimensions, une pyramide en 3 dimensions, etc.). A chaque étape de la recherche, un nouveau point est considéré dans ou aux abords du simplexe. La valeur de la fonction en ce point est comparée à celle des sommets du simplexe et, généralement, un des sommets est remplacé par le nouveau point. Un nouveau simplexe est ainsi obtenu. Ce processus est itéré jusqu'à ce que le diamètre du simplexe soit inférieur à une tolérance donnée. Cette approche a notamment comme avantage de ne pas nécessiter le calcul des dérivées de la fonction objectif. Par contre, étant donnée sa nature déterministe, elle est sensible à son initialisation dans le cas où la fonction objectif n'est pas convexe. Ainsi, pour une même fonction objectif non convexe, des optimisations initialisées différemment ne convergeront pas forcément vers le même résultat.

La fonction à minimiser pour identifier les valeurs des paramètres des modèles NTCP est la fonction de log-vraisemblance, sur laquelle il n'y a pas *a priori* qu'elle soit convexe. L'utilisation des méthodes d'optimisation déterministe doit donc être prudente. Une expérience a été menée pour évaluer la nature convexe de la fonction de log-vraisemblance. Les données considérées correspondent à la toxicité rectale de grade supérieur ou égal à 2, avec un suivi de 5 ans (plus de détails seront donnés dans le chapitre III).

Tout d'abord, la méthode du simplexe a été exécutée dix fois avec des initialisations sélectionnées aléatoirement. Le tableau 2 montre le résultat des dix optimisations.

$TD_{50}(1)$ (Gy)	n	m	Log-vraisemblance	temps d'exécution (s)
77.97043	0.020127	0.1397	133.1317	5.188
77.97043	0.020128	0.139701	133.1317	7.656
77.97048	0.020127	0.139701	133.1317	5.485
77.97045	0.020127	0.1397	133.1317	6.843
77.97048	0.020127	0.139701	133.1317	6.391
77.97041	0.020128	0.139701	133.1317	7.109
77.97047	0.020127	0.139701	133.1317	6.703
67.04495	0.935141	0.002958	269.0999	2.297
13.88909	0.202765	0.198722	917.0118	1.5055
77.97044	0.020128	0.139701	133.1317	5.016

Tableau 2 : Paramètres identifiés pour le modèle LKB et valeurs finales de la fonction objectif après 10 exécutions de la méthode du simplexe.

Deux réalisations de la méthode (la 8^{ième} et la 9^{ième}) résultent en des valeurs différentes des autres optimisations. Cela indique une non-convexité de la fonction objectif, et notamment la présence d'un minimum local au niveau des valeurs considérées pour les paramètres. Pour illustrer cet aspect, la valeur du paramètre n a été fixée à 0.02 (valeur identifiée par l'optimisation) et les deux autres paramètres, $TD_{50}(1)$ et m ont été modifiés de façon à balayer leur plage de variation, comme illustré ci-dessous. Cette figure II.2 montre que, si la valeur minimale de la log-vraisemblance correspond à une région très lisse, des minima locaux n'apparaissent de façon évidente :

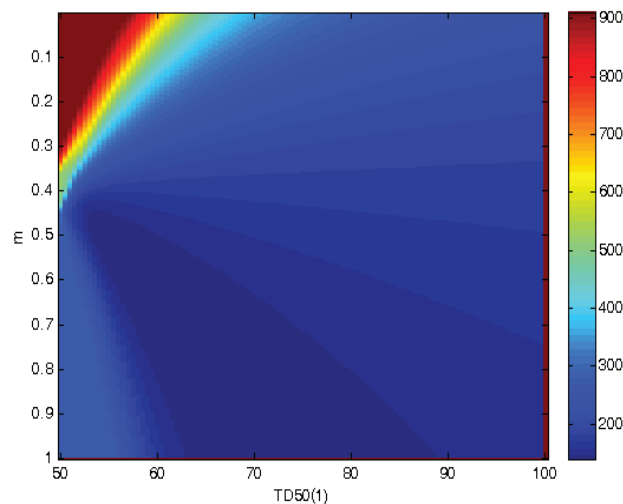


Fig. II.2 : Valeur de la log-vraisemblance pour différentes valeurs de $TD_{50}(1)$ et m , avec $n=0.02$.

La figure II.3 illustre le profil de log-vraisemblance (relation entre la valeur d'un paramètre et la log-vraisemblance) du paramètre m autour de la valeur correspondant à $TD_{50}(1)=78.06$ et $n=0.02$. Elle montre qu'un minimum local est présent au niveau des valeurs de m proches de 0.

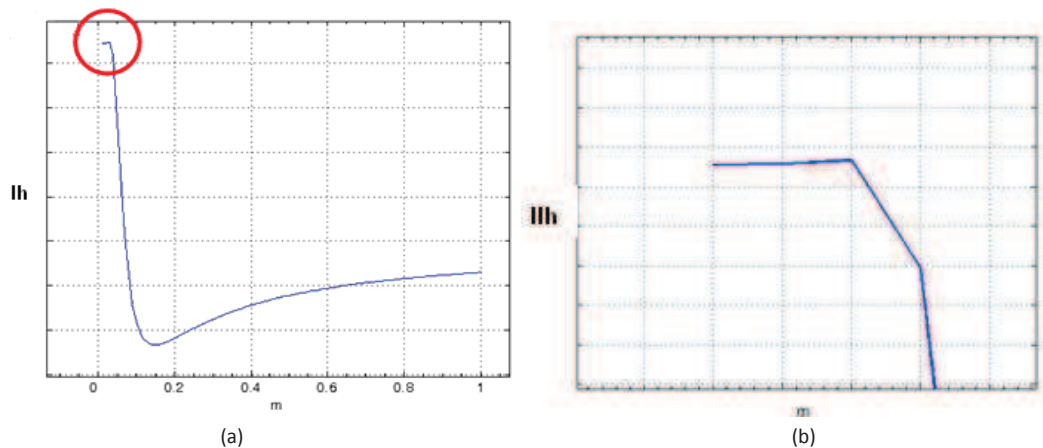


Fig. 11.3 : Profil de log-vraisemblance illustrant la présence d'un minimum local ; la figure (b) montre un zoom sur la zone encadrée en (a).

Il est donc possible de conclure que la log-vraisemblance est non-convexe. Les algorithmes stochastiques ont donc été privilégiés dans le reste de ce travail de façon à assurer une convergence au minimum global. Cependant, considérant le gain de temps d'une optimisation de type simplexe, celle-ci peut être utilisée en la relançant à partir de différentes initialisations de façon à assurer la sélection du minimum global. Cela permet aussi une vérification croisée des résultats obtenus.

Les algorithmes d'optimisation stochastique reposent sur l'utilisation de variables aléatoires dans le processus même d'optimisation de façon à ne pas rester bloqués dans des minima locaux. D'un point de vue statistique, presque tous les algorithmes stochastiques peuvent être convergents. Les méthodes de recuit simulé ou les algorithmes génétiques sont des exemples de ces algorithmes. Ils ont une bonne robustesse et sont très utilisés en traitement du signal et de l'image et en intelligence artificielle.

La méthode du recuit simulé est une méthode d'optimisation probabiliste générique adaptée à des problèmes de localisation d'une bonne approximation de l'optimum global d'une fonction donnée dans un espace de recherche large. Le nom de cette méthode vient de la méthode du recuit utilisée en métallurgie, qui repose sur des étapes de chauffage et de refroidissement contrôlés d'un matériau afin d'augmenter la taille de ses cristaux et de réduire ses défauts. Par analogie avec ce processus physique, à chaque itération de l'optimisation, la solution courante est remplacée par une solution aléatoire (choisie suivant une distribution de candidats, généralement construite par l'échantillonnage de solutions proches de la solution actuelle). La nouvelle solution est alors acceptée avec une probabilité qui dépend à la fois de la différence entre les valeurs correspondantes de la fonction à optimiser et d'un paramètre global T (appelé la température), qui est réduite graduellement au cours de l'optimisation. Ainsi, la sélection de la nouvelle solution est quasiment aléatoire quand la valeur de T est élevée, mais se rapproche de la meilleure solution (comme pour l'algorithme de descente) lorsque T arrive à 0.

L'algorithme génétique est quant à lui une méthode de recherche qui cherche à imiter le processus d'évolution naturelle. Il appartient à la famille plus large des algorithmes évolutionnaires. L'évolution commence généralement par une population d'individus générés aléatoirement. A chaque génération, l'adéquation de chaque individu avec la population est évaluée et un ensemble d'individus est sélectionné aléatoirement (suivant leur adéquation) et modifiée (suivant des recombinaisons et éventuellement des mutations aléatoires) pour former une nouvelle population. La nouvelle population est alors utilisée à l'itération suivante de l'algorithme. L'algorithme s'arrête

généralement lorsqu'un nombre maximum de générations a été produit, ou qu'un critère d'homogénéité de la population a été atteint.

Ces deux méthodes ont été utilisées dix fois sur les mêmes données que ci-dessus, afin de comparer leurs caractéristiques. Le tableau 3 montre les résultats obtenus. La méthode de recuit simulé est plus consommatrice de temps de calcul et peut, suivant l'initialisation, converger vers un minimum local. L'algorithme génétique est plus rapide et obtient des résultats plus reproductibles.

Recuit simulé					
TD (Gy)	n	m	Log-likelihood value	Temperature	Time (s)
77.5468	0.0237	0.1407	133.1418	3.82	32517
78.2823	0.0240	0.1524	133.1803	18.53	16573
78.8650	0.0128	0.1362	133.2135	7.98	25083
79.9759	0.0148	0.1494	133.3028	38.74	9356
79.0280	0.0158	0.1345	133.4274	65.61	4169
72.7527	0.1119	0.2084	134.6853	90.00	1068
21.4000	0.8215	0.0967	917.0118	100.00	0.05
69.1162	0.1394	0.1746	135.2112	90.00	1061
77.8897	0.0199	0.1390	133.1338	22.88	14905
76.6587	0.0362	0.1406	133.4733	59.05	5292

Algorithme génétique				
TD (Gy)	n	m	Log-likelihood value	Time (s)
77.9644	0.0201	0.1396	133.1317	2336
77.9555	0.0202	0.1397	133.1317	2314
77.9478	0.0201	0.1394	133.1317	2321
77.9370	0.0203	0.1396	133.1317	2323
78.0121	0.0199	0.1399	133.1317	2307
78.0125	0.0199	0.1398	133.1318	2316
77.9861	0.0199	0.1394	133.1318	2327
77.8987	0.0206	0.1396	133.1319	2322
78.0590	0.0197	0.1401	133.1319	2309
77.8768	0.0205	0.1390	133.1319	2326

Tableau 3 : Résultats de l'optimisation par recuit simulé et par algorithme génétique.

Pour vérifier que l'algorithme génétique fournit bien le minimum global, une méthode de recherche exhaustive (ou méthode par force brute, consistant à balayer l'espace de recherche suivant un pas d'échantillonnage donné) a été utilisée avec un pas faible (0.01 pour les trois paramètres). Cette méthode a fourni le même résultat que l'algorithme génétique, mais avec un temps de calcul beaucoup trop élevé pour être utilisée en pratique. Prenons un exemple avec l'optimisation des trois paramètres du modèle LKB, et des domaines de recherche de [50,100], [0,1] et [0,1] pour les paramètres $TD_{50}(I)$, n et m , respectivement. Un ordinateur avec un processeur Intel® Core™ 2 Duo CPU, T5670, 1.80Hz et 2Go de mémoire vive prendra plus de treize jours (327.8 heures) pour effectuer cette recherche exhaustive. Cette approche ne peut donc être utilisée que très ponctuellement pour vérifier des résultats.

II.4. Prédiction des toxicités rectale et vésicale tardives en radiothérapie du cancer de la prostate

Les toxicités rectale et vésicale sont les effets secondaires les plus importants et limitant de la radiothérapie du cancer de la prostate. De nombreux travaux ont montré des corrélations significatives entre la toxicité rectale observée et les paramètres dose-volume, suivant des modèles NTCP ou d'autres critères [44-47].

L'objectif de ce travail était d'analyser et de comparer les modèles NTCP de la littérature dans leur capacité à prédire la toxicité rectale tardive suivant différents délais de suivi, à partir d'une base de données de patients ayant reçu une radiothérapie conformationnelle de la prostate suivant les recommandations dosimétriques du GETUG (Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales) [48].

II.4.a. Provenance et critères d'inclusion des patients dans le travail de thèse

Les patients inclus dans ce travail provenaient de cohortes prospectives dans le cadre de deux essais thérapeutiques randomisés intéressant la radiothérapie prostatique : d'une part l'étude GETUG 06 testant le bénéfice d'une escalade de dose (70 Gy vs 80 Gy, coordonnée par V. Beckendorf) et d'autre part les patients inclus à Rennes dans l'étude STIC IGRT-P (testant la fréquence optimale d'IGRT, coordonnée par R. de Crevoisier). Les patients provenaient aussi de données rétrospectives de patients traités soit au Centre Eugène Marquis (Rennes), soit à l'Institut Gustave-Roussy (Villejuif). Les patients étaient sélectionnés sur la disponibilité des données dosimétriques et cliniques de suivi.

Les critères d'inclusion médicaux sont décrits. Les patients présentant un adénocarcinome localisé de la prostate prouvé histologiquement, non traité précédemment, étaient éligibles. Les patients ayant des comorbidités importantes pouvant limiter l'espérance de vie étaient exclus [49]. Ces comorbidités étaient : une hypertension artérielle, une cardiopathie ischémique, une insuffisance cardiaque, une pathologie hépatique sévère, une pathologie pulmonaire chronique, une maladie rénale sévère, une maladie vasculaire périphérique, ou d'autres pathologies chroniques sévères. Pour les patients de moins de 70 ans, deux facteurs de comorbidité étaient tolérés, et un seul pour les patients entre 70 et 75 ans. La tumeur prostatique devait être de stade T2 ou T3a, suivant l'UICC 1997. Les patients ayant une tumeur de stade T1 étaient éligibles si le score de Gleason était d'au moins VII ou si la concentration de PSA était d'au moins 10ng/mL. Les stades T3b et T4 étaient exclus. La concentration de PSA devait être inférieure à 50ng/mL. Un traitement hormonal n'était pas autorisé pour les patients inclus dans l'étude GETUG 06 et possible selon les stades en dehors de l'étude GETUG 06 (tumeurs de haut risque selon D'Amico). Le bilan pré-thérapeutique incluait une acquisition scannographique, une scintigraphie osseuse, et parfois une lymphadénectomie si le risque d'atteinte ganglionnaire, suivant les tables de Partin, était supérieur à 10% [50]. Le consentement éclairé a été obtenu pour tous les patients dans les essais prospectifs.

II.4.b. Technique de radiothérapie

La position de traitement était en décubitus dorsal. L'utilisation de moyens individuels de contention était laissée libre. Les patients devaient vider si possible leur vessie une heure avant l'acquisition du scanner de planification. Un produit de contraste iodé intraveineux était utilisé ; l'uréthrogramme était optionnel. Un petit cathéter anal était parfois utilisé pour améliorer la visibilité du canal anal. Le scanner de planification était acquis de l'articulation sacro-iliaque jusqu'au bord inférieur du petit trochanter. La distance inter-coupe était de 3 à 5 mm.

Les volumes étaient reconstruits sur toutes les coupes scanner comportant les structures désirées. La définition du volume cible comprenait deux étapes : dans la première, le volume cible clinique CTV1 (*Clinical target Volume*) incluait la prostate et les vésicules séminales ; dans la seconde, il était limité à la prostate (CTV2). Les ganglions pelviens n'étaient jamais irradiés. Quand la présence d'une extension extra-capsulaire était identifiée par une biopsie ou par IRM, le CTV incluait la prostate et

une extension microscopique potentielle de 1 cm autour de la tumeur. Les volumes cibles planifiés (*Planning Target Volume*) PTV1 et PTV2 étaient obtenus par l'ajout de marges de 10 mm dans toutes les directions excepté en postérieur où la marge était réduite à 5 mm pour limiter l'irradiation du rectum selon les recommandations du GETUG. La définition des organes à risque était celle du GETUG [51]. Le contour externe de la vessie était totalement manuellement délinéé, et le contour externe du rectum était manuellement segmenté en longueur de 2 cm au-dessus jusqu'à 2 cm au-dessous du CTV1. Les parois de la vessie et du rectum étaient obtenues par une expansion négative régulière bidimensionnelle de 7 mm pour la vessie et de 5 mm pour le rectum. Les têtes fémorales étaient segmentées jusqu'au bord inférieur du petit trochanter.

La nomenclature standard publiée par l'*International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU 50 and ICRU 62) était utilisée. Les doses au PTV étaient spécifiées au point ICRU. Tous les patients étaient d'abord traités jusqu'à une dose de 46 Gy dans le PTV1, à raison de 2 Gy par fraction et par jour, en 4,6 semaines, par une technique conformationnelle standard à quatre champs ou par modulation d'intensité utilisant 6 faisceaux équidistants. Différentes techniques étaient utilisées pour délivrer le boost au PTV2 (70 Gy à 80 Gy). En cas de radiothérapie conformationnelle standard, la technique était basée sur six champs (deux latéraux et quatre obliques), cinq champs (quatre obliques et un antérieur ou postérieur) ou huit champs équidistants. En cas d'IMRT, cinq faisceaux d'incidence identique à la première phase étaient utilisés pour le boost. Les contraintes dosimétriques étaient appliquées pour la paroi rectale, le PTV2, la paroi vésicale et les fémurs selon les recommandations du groupe GETUG. Ces recommandations étaient les suivantes : dose maximale (1,8cc) $\leq 76\text{Gy}$ et $V72 \leq 25\%$ pour la paroi rectale ; dose minimale $> 72\text{Gy}$ et $V76 > 85\%$ pour le PTV2 (prostate) ; dose maximale (1,8cc) $< 78\text{Gy}$ pour la vessie. Parce qu'il a été démontré qu'une incertitude statistique de 2% ou moins n'affecte pas significativement les lignes isodoses, les histogrammes dose-volume et les indices biologiques, une tolérance $\leq 2\%$ était acceptée [52].

Il était demandé aux patients de vider leur vessie si possible avant le traitement journalier comme lors du scanner de planification, de façon à réduire au maximum le déplacement prostatique. Un léger sous-dosage de la partie postérieure de la prostate pouvait se produire, mais la priorité était d'éviter la toxicité vésicale. En l'absence d'IGRT (GETUG 06 et cohortes rétrospectives), des images portales de chaque champ étaient requis le premier jour de traitement. Des images orthogonales étaient vérifiées les jours 2 et 3 puis chaque semaine. Quand une différence significative était détectée, la dose des images portales était déduite de la dernière fraction. En cas d'IGRT (cohorte prospective STIC IGRT-P), le positionnement prostatique était contrôlé à l'aide de trois marqueurs intraprostatiques visualisés sur deux images perpendiculaires (imagerie portale ou KV). La fréquence des contrôles IGRT pouvait être journalière ou hebdomadaire.

II.4.c. Critères de jugement de toxicité

Les toxicités rectale et vésicale étaient classifiées suivant l'échelle LENT/SOMA [12, 13]. Les toxicités égales ou supérieures au grade 2 ($\geq \text{Grade}2$) étaient considérées comme des événements de toxicité. Au moins un épisode de saignement rectal/vésical ($\geq \text{grade} 1$) était considéré comme un événement de saignement du rectum/de la vessie. Ces événements ont été enregistrés prospectivement pour les patients inclus dans deux protocoles randomisés (GETUG6 et STIC-IGRT prostate). La méthode de Kaplan-Meier était utilisée pour estimer et représenter la toxicité en actuariel. La méthode de

régression logistique était utilisée pour calculer les taux de toxicité à différentes durées de suivi (2, 3, 4 et 5 ans).

II.4.d. Résultats

Un total de 437 patients ayant reçu une 3DCRT pour un cancer de la prostate localisé avec une dose médiane de 78 Gy (de 70 à 80 Gy) et 2Gy par fractions a été analysé pour les toxicités rectale/vésicale. L'âge médian était de 67 ans (de 45 à 78 ans). Un antécédent de chirurgie abdominale ou pelvienne, de traitement par anticoagulants, ou de diabète était observé respectivement pour 30%, 15% et 6% des patients. Les groupes pronostics des tumeurs (classification de D'amico) étaient : bons (7%), moyen (65%) et mauvais (28%). Les données étaient collectées prospectivement (GETUG 06 et STIC IGRT P) pour 42% des patients.

Résultats pour les toxicités rectales tardives

Pour 437 patients, le suivi médian était de 60 mois (de 6 à 154). Les taux de toxicité rectale (\geq Grade2) avec l'échelle LENT/SOMA à 2, 3, 4 et 5 ans étaient comme suit. Aucune toxicité de grade supérieur ou égal à 4 n'a été observée.

Suivi	Toxicité rectale (\geq LENT/SOMA Grade2)	Saignement rectal
2 ^{ème} année	13% (53/421) [£]	18% (77/421)
3 ^{ème} année	19% (65/341)	25% (85/341)
4 ^{ème} année	22% (67/306)	28% (85/306)
5 ^{ème} année	23% (58/ 257)	30% (76/257)

Tableau 4 : Taux de toxicité rectale observés (Toxicité rectale (\geq LENT/SOMA Grade2) et saignement rectal) pour des suivis à 2, 3, 4 et 5 ans. (£ : les valeurs entre parenthèses correspondent au rapport « nombre de patients avec un événement / nombre de patients suivis »)

L'analyse univariée a montré que : la dose totale, le traitement par IMRT, V70 à V74 (le pourcentage de volume de rectum recevant une dose ≥ 70 Gy, ≥ 71 Gy, ≥ 72 Gy, ≥ 73 Gy et ≥ 74 Gy) étaient des prédicteurs significatifs ($p \leq 0.05$) de la toxicité rectale (\geq Grade2). Les distributions des seuils dosimétriques, suivant la toxicité rectale (\geq Grade2) pour un suivi de 5 ans sont décrites par le tableau ci-dessous. L'analyse univariée pour le saignement rectal a donné les mêmes résultats en incluant aussi la V69.

seuils dosimétriques	Grade 0-1	\geq Grade 2	$p^£$
dose prescrite	73.96 \pm 4.89	77.14 \pm 4.55	0.001
V ₇₀	11.38 \pm 10.28	16.04 \pm 8.90	0.001
V ₇₁	8.44 \pm 10.47	13.51 \pm 9.32	0.001
V ₇₂	7.40 \pm 9.75	11.74 \pm 8.59	0.001
V ₇₃	6.45 \pm 8.85	9.51 \pm 7.65	0.010
V ₇₄	4.98 \pm 7.36	7.18 \pm 6.68	0.028

Tableau 5 : Relations entre les seuils dosimétriques significatifs (\pm l'écart-type) et la toxicité rectale à 5 ans ; £ p est le résultat du test de régression logistique binaire.

Suivant la méthode du maximum de vraisemblance, les valeurs des paramètres des modèles NTCP ont été identifiées pour la prédiction de la toxicité rectale (\geq Grade2) et le saignement rectal, suivant chaque échéance de suivi. La valeur du paramètre n de l'EUD correspondant à la relation la plus significative avec les deux types de toxicité a aussi été identifiée. Ces valeurs sont représentées ci-dessous (Tableau 6) pour un suivi de 5 ans, avec les intervalles de confiance à 95%. Pour chaque

patient, les valeurs de NTCP et d'EUD ont été calculées avec les valeurs de paramètres identifiées, pour chaque type de toxicité. Ces tableaux incluent les valeurs moyennes de NTCP et d'EUD, les écart-types et les valeurs p associées (issues de l'analyse univariée entre valeur NTCP calculées et toxicité observée). Dans les deux tableaux, les valeurs moyennes de NTCP sont très proches du taux de toxicité observé, excepté pour le modèle parallèle puisque l'optimisation des paramètres n'a convergé pour aucune échéance de suivi (non significatif, NS).

(a) Valeurs des paramètres des modèles NTCP pour la prédiction de la toxicité rectale (\geq Grade2) pour un suivi de cinq ans

Modèles NTCP	TD ₅₀ (Gy)	n/s	m/k/ γ	ave NTCP (%)	p value [†]
LKB[27, 29]	78.06 (75.95,80.15) [*]	n=0.02(0.01,0.04)	m=0.14(0.11,0.18)	22.54 \pm 7.45 [£]	0.007
Logit-EUD[31]	77.99 (75.97,80.19)	n=0.02(0.01,0.04)	k=11.00(8.48,13.71)	22.58 \pm 7.43	0.007
Poisson-EUD[32]	79.11 (77.01,81.22)	n=0.02(0.01,0.03)	γ =2.42(1.95,2.88)	22.54 \pm 7.62	0.006
Källman[32]	76.48 (74.60,78.33)	s=5.33(3.07,11.39)	γ =3.23(2.22,4.24)	22.61 \pm 8.24	0.005
Schultheiss[31]	69.14 (67.55,70.76)	----	k=17.56(3.99,29.81)	22.36 \pm 9.23	0.019
Parallèle [33-35]		NS [‡]		NS	NS
EUD[19]	n=0.02	Average EUD=69.46 \pm 2.82Gy [£]		---	0.006

(b) Valeurs des paramètres des modèles NTCP pour la prédiction du saignement rectal pour un suivi de cinq ans

Modèles NTCP	TD ₅₀ (Gy)	n/s	m/k/ γ	ave NTCP (%)	p value [†]
LKB ^[27, 29]	73.64(71.98,75.41) [*]	n=0.03(0.02,0.05)	m=0.13(0.10,0.18)	29.51 \pm 9.24	0.002
Logit-EUD ^[31]	73.46(71.80,75.22)	n=0.03(0.02,0.05)	k=11.79(8.46,15.37)	29.56 \pm 9.33	0.002
Poisson-EUD ^[32]	74.76(73.04,76.49)	n=0.02 (0.01,0.04)	γ =2.72 (2.05,3.38)	29.57 \pm 9.49	0.002
Källman ^[32]	77.39(75.88,77.46)	s=21.19(7.57,21.32)	γ =2.72(2.08,2.75)	29.78 \pm 9.70	0.001
Schultheiss ^[31]	67.37(65.98,68.76)	----	k=19.90(9.80,28.80)	29.30 \pm 11.27	0.002
Parallèle ^[33-35]	NS [‡]			NS	NS
EUD ^[19]	n=0.03	EUD=68.34 \pm 2.75Gy [£]		---	0.002

*Les valeurs entre parenthèses correspondent à l'intervalle de confiance à 95%

[†] Valeur p issue du test de régression logistique binaire

£ Moyenne \pm écart-type. Le taux de toxicité observé est de 22.57% (58 toxicités/257 patients) pour la toxicité rectale (\geq Grade2) et de 29.57% (76 toxicités / 257 patients) pour le saignement rectal

[‡] NS: Non significatif

Tableau 6 : Valeurs des paramètres des modèles NTCP pour la prédiction à cinq ans (a) de la toxicité rectale (\geq Grade2) (b) du saignement rectal.

Résultats pour les toxicités vésicales tardives

Pour 434 patients le suivi médian était de 60 mois (de 6 à 154 mois). Les taux de toxicité vésicale (\geq Grade2) à 2, 3, 4 et 5 ans sont indiqués ci-dessous :

Suivi	Toxicité vésicale (\geq Grade 2 LENT/SOMA)	Saignement vésical
2 ^{ème} année	13% (50/396)*	5% (21/396)
3 ^{ème} année	14% (50/345)	8% (26/345)
4 ^{ème} année	15% (46/302)	9% (28/302)
5 ^{ème} année	17% (41/ 242)	11% (27/242)

Tableau 7 : Taux de toxicité vésicale observés (Toxicité vésicale (\geq LENT/SOMA Grade2) et saignement vésical) pour des suivis à 2, 3, 4 et 5 ans. (€ : les valeurs entre parenthèses correspondent au rapport « nombre de patients avec un événement / nombre de patients suivis »)

L'analyse univariée a montré que : la dose totale, le traitement par IMRT, la dose maximale à la vessie et un groupe de facteurs dose-volume étaient des prédicteurs significatifs ($p \leq 0.05$) de la toxicité vésicale (\geq Grade2) à 5 ans. Les facteurs dose-volume sont, pour la toxicité vésicale (\geq Grade2) : V3-V7 (le pourcentage de volume de vessie recevant une dose ≥ 3 Gy, ≥ 4 Gy, ≥ 5 Gy, ≥ 6 Gy et ≥ 7 Gy) et V34-V80. Pour le saignement vésical il s'agit de V34 et V40-81.

Les distributions des seuils dosimétriques, suivant la toxicité vésicale (\geq Grade2) pour un suivi de 5 ans sont décrites par le tableau ci-dessous.

seuils dosimétriques	Grade 0-1	\geq Grade 2	$p^{\text{€}}$
dose totale	74.09 \pm 4.93Gy	77.54 \pm 4.23Gy	< 0.001
D _{max}	74.96 \pm 4.70Gy	78.38 \pm 4.04Gy	< 0.001
V ₃₋₇	92.79 \pm 1.73%	95.81 \pm 1.49%	< 0.05
V ₃₄₋₆₈	44.16 \pm 9.95	48.61 \pm 9.75	< 0.05
V ₆₉₋₇₈	11.90 \pm 5.46	19.89 \pm 5.88	< 0.001
V _{79,80}	2.01 \pm 1.07	5.96 \pm 2.00	< 0.05

Tableau 8 : Relations entre les seuils dosimétriques significatifs (\pm l'écart-type) et la toxicité vésicale à 5 ans ; € p est le résultat du test de régression logistique binaire.

Les valeurs des paramètres identifiées pour la prédiction de la toxicité vésicale (\geq Grade2) à 5 ans sont données par les tableaux ci-dessous, avec les intervalles de confiance à 95%. Pour chaque patient, les valeurs de NTCP et d'EUD ont été calculées avec les valeurs de paramètres identifiées, pour chaque type de toxicité. Ces tableaux incluent aussi les valeurs moyennes de NTCP et d'EUD, les écart-types et les valeurs p associées (issues de l'analyse univariée entre valeurs NTCP calculées et toxicités observées). Dans les deux tableaux, les valeurs moyennes de NTCP sont très proches du taux de toxicité observé.

(a) Valeurs des paramètres des modèles NTCP pour la prédiction de la toxicité vésicale (\geq Grade2) pour un suivi de cinq ans

Modèles NTCP	TD ₅₀ (Gy)	n/s	m/k/ γ	ave NTCP (%)	p value [†]
LKB ^[27, 29]	78.68 (5.09) [*]	n=0.09 (0.06)	m=0.17 (0.05)	16.96 \pm 8.19 [£]	< 0.001
Logit-EUD ^[31]	78.65 (5.18)	n=0.09 (0.06)	k=9.21 (3.05)	16.94 \pm 8.32	< 0.001
Poisson-EUD ^[32]	81.38 (5.98)	n=0.09 (0.06)	γ =1.82 (0.49)	16.95 \pm 7.72	< 0.001
Källman ^[32]	77.14 (5.40)	s=1.50 (0.99)	γ =2.54 (0.91)	16.98 \pm 8.25	< 0.001
Schultheiss ^[31]	74.56 (1.67)	----	k=11.14 (3.83)	16.91 \pm 9.22	< 0.001
Parallèle ^[33-35]	v ₅₀ =0.01(0.06) σ =0.05 (0.16) d _{1/2} =99.30 (45.85) k=8.76(3.77)			16.83 \pm 9.39	< 0.001
EUD ^[19]	n=0.09 Average EUD=65.29 \pm 4.41Gy [§]			---	< 0.001

(b) Valeurs des paramètres des modèles NTCP pour la prédiction du saignement vésical pour un suivi de cinq ans

Modèles NTCP	TD ₅₀ (Gy)	n/s	m/k/ γ	ave NTCP (%)	p value [†]
LKB ^[27, 29]	85.31 (14.15) [*]	n=0.36 (0.59)	m=0.30 (0.19)	11.16 \pm 4.88	0.009
Logit-EUD ^[31]	90.37 (33.93)	n=0.37 (0.85)	k=4.00 (5.64)	11.16 \pm 4.84	0.010
Poisson-EUD ^[32]	95.27 (23.88)	n=0.51 (0.90)	γ =0.91 (0.51)	11.16 \pm 4.72	0.013
Källman ^[32]	96.88 (26.78)	s=0.45 (0.99)	γ =0.87 (0.41)	11.15 \pm 4.69	0.015
Schultheiss ^[31]	86.67 (15.58)	----	k=5.47 (4.31)	11.17 \pm 4.56	0.007
Parallèle ^[33-35]	v ₅₀ =0.05(0.89) σ =0.03 (0.59) d _{1/2} =160.67 (70.59) k=3.91(2.69)			11.18 \pm 5.62	0.005
EUD ^[19]	n=0.25 Average EUD=56.52 \pm 5.92Gy [§]			---	0.017

* Les valeurs entre parenthèses correspondent à l'intervalle de confiance à 95%

[†] Valeur p issue du test de régression logistique binaire

£ Moyenne \pm écart-type. Le taux de toxicité observé est de 16.94% (41 toxicités/242 patients) pour la toxicité vésicale (\geq Grade2) et de 11.16% (27 toxicités / 242 patients) pour le saignement vésical

Tableau 9 : Valeurs des paramètres des modèles NTCP pour la prédiction à cinq ans (a) de la toxicité vésicale (\geq Grade2) (b) du saignement vésical.

II.4.e. Vérification de l'identification des paramètres et comparaison de la capacité prédictive des modèles

L'objectif est ici de vérifier les résultats issus de l'optimisation des paramètres et les capacités des modèles à prédire les toxicités rectales et vésicales. Les figures présentées ci-dessous ont été réalisées de la même façon pour les toxicités rectales et vésicales. Dans ce résumé ne sont représentées que celles correspondant à la toxicité rectale, celle associées à la toxicité vésicale étant présentée dans la version de cette thèse en chinois (figures 2.9-2.14).

Les profils de log-vraisemblance ont été étudiés pour chaque paramètre en considérant un paramètre comme étant variable et les autres comme étant constants [53]. La figure ci-dessous montre les profils de log-vraisemblance des paramètres $TD_{50}(I)$ (a), n (b) et m (c) du modèle LKB optimisé pour la prédiction de la toxicité rectale (\geq Grade2) à 5 ans. L'étoile noire sur chaque courbe correspond au résultat de l'optimisation.

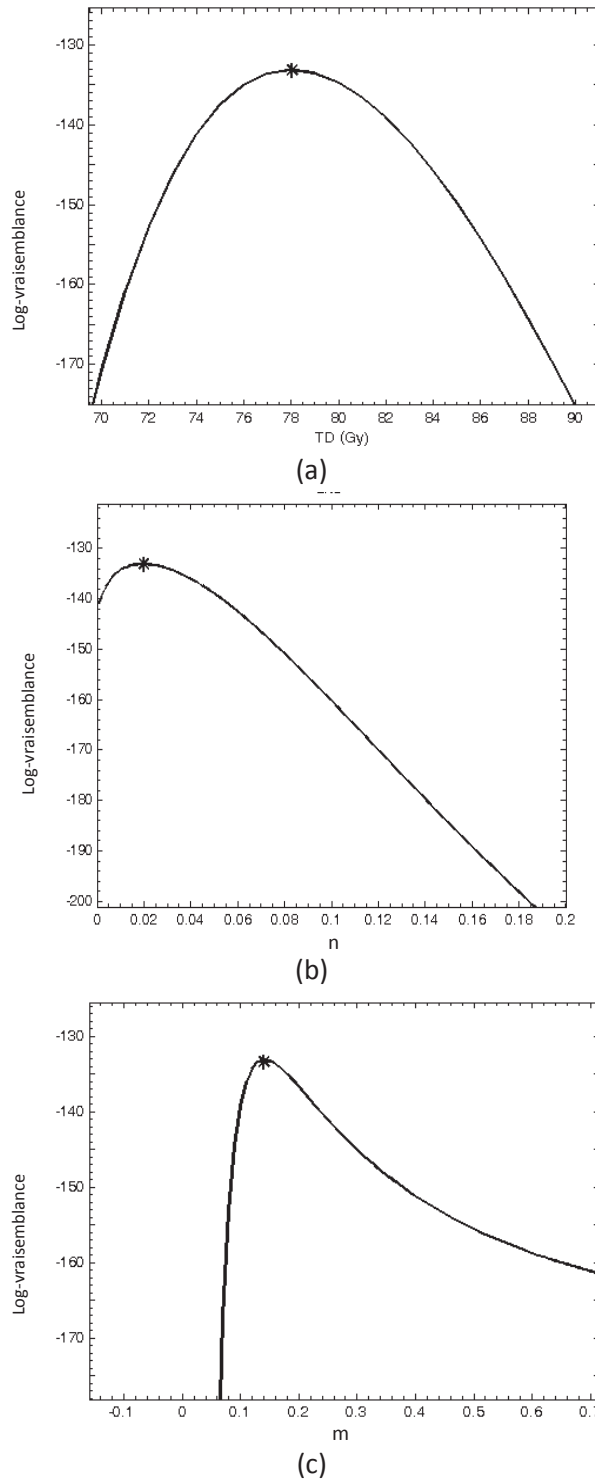


Fig. 11.4 : Profils de log-vraisemblance du modèle LKB pour la prédiction de la toxicité rectale ($\geq \text{Grade}2$) à 5 ans pour les paramètres suivants (leur valeur optimale est indiquée entre parenthèses) : (a) $\text{TD}_{50}(1)=78.06\text{Gy}$, (b) $n=0.02$ and (c) $m=0.14$

La capacité prédictive des modèles peut être décrite qualitativement en représentant les taux de complication observés pour des sous-groupes de patients, comparés aux valeurs obtenues par les modèles NTCP. Les sous-groupes de patients sont déterminés en suivant les valeurs croissantes de NTCP. Ainsi, la population est divisée en K groupes de même taille, avec le premier groupe correspondant aux valeurs de NTCP les plus faibles, et le dernier aux valeurs les plus élevées. Pour chaque groupe, la moyenne des valeurs NTCP, ainsi que le taux de toxicité observé sont calculés. Ainsi, si les valeurs prédites correspondent aux valeurs observées, les paires de valeurs entre

toxicités prédite et observée doivent être proches de la ligne passant par 0 et de coefficient directeur 1. La figure suivante représente ce graphique pour le modèle de Källman pour la toxicité rectale (\geq Grade2) et pour le modèle LKB pour le saignement rectal en utilisant $K=7$ groupes.

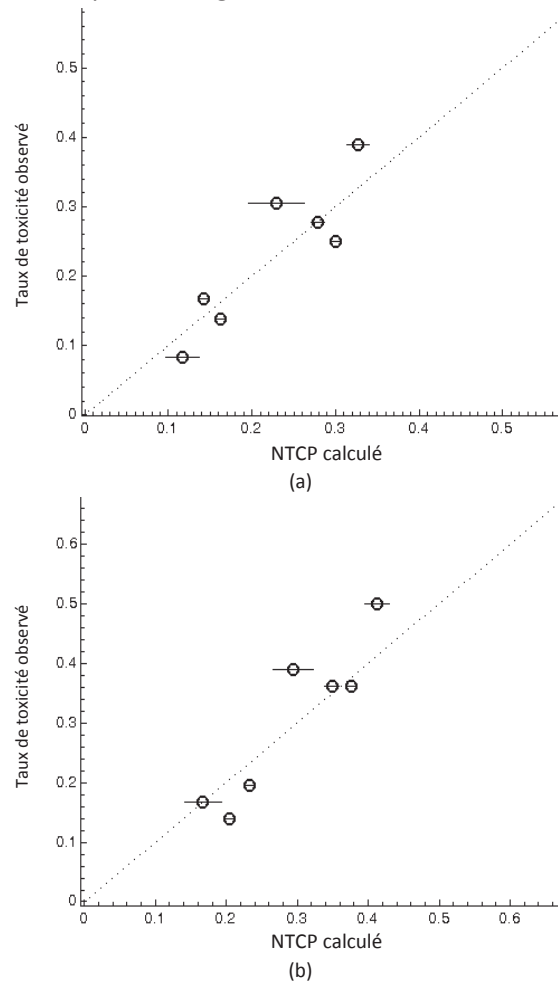


Fig. II.5 : Taux de toxicité observé de 257 patients, répartis en 7 groupes suivant les toxicités prédites croissantes, représentés en fonctions des toxicités prédites à 5 ans pour : (a) le modèle de Källman pour la prédiction de la toxicité rectale (\geq Grade2) (valeurs des paramètres : $TD_{50}=76.48\text{Gy}$, $s=5.33$ and $\gamma=3.23$) ; (b) le modèle LKB pour la prédiction du saignement rectal (valeurs des paramètres : $TD_{50}=73.64\text{Gy}$, $n=0.03$ and $m=0.13$)

Deux courbes NTCP sont représentées par la figure ci-dessous pour la toxicité rectale (\geq Grade2) et le saignement rectal avec les paramètres identifiés pour le modèle Poisson-EUD avec un suivi à 5 ans. Comme attendu, l'EUD est associée à la prédiction suivant une relation sigmoïdale. La superposition des courbes pour différents types de toxicité (Fig. II.6(a)) montre que pour des valeurs d'EUD supérieures à 60Gy, la probabilité de toxicité rectale (\geq Grade2) est plus faible que celle de saignement rectal. Des valeurs de l'EUD de 62 et 79 Gy correspondent respectivement à 5 et 50% de toxicité rectale (\geq Grade2), tandis que 60 et 75 Gy sont les valeurs correspondantes pour le saignement rectal.

Pour représenter la toxicité observée, les patients sont ordonnés suivant leur valeur de NTCP. La population est alors divisée en 6 groupes et, pour chaque groupe, le taux de toxicité observé est calculé, ainsi que la valeur moyenne de l'EUD, calculée avec la valeur du paramètre n issu de l'optimisation du modèle Poisson-EUD. La figure ci-dessous montre que ces observations sont bien réparties autour de la courbe NTCP et pour la plupart incluses dans l'intervalle de confiance. Les courbes associées aux intervalles de confiance sont calculées en considérant l'intervalle de confiance pour le paramètre TD_{50} .

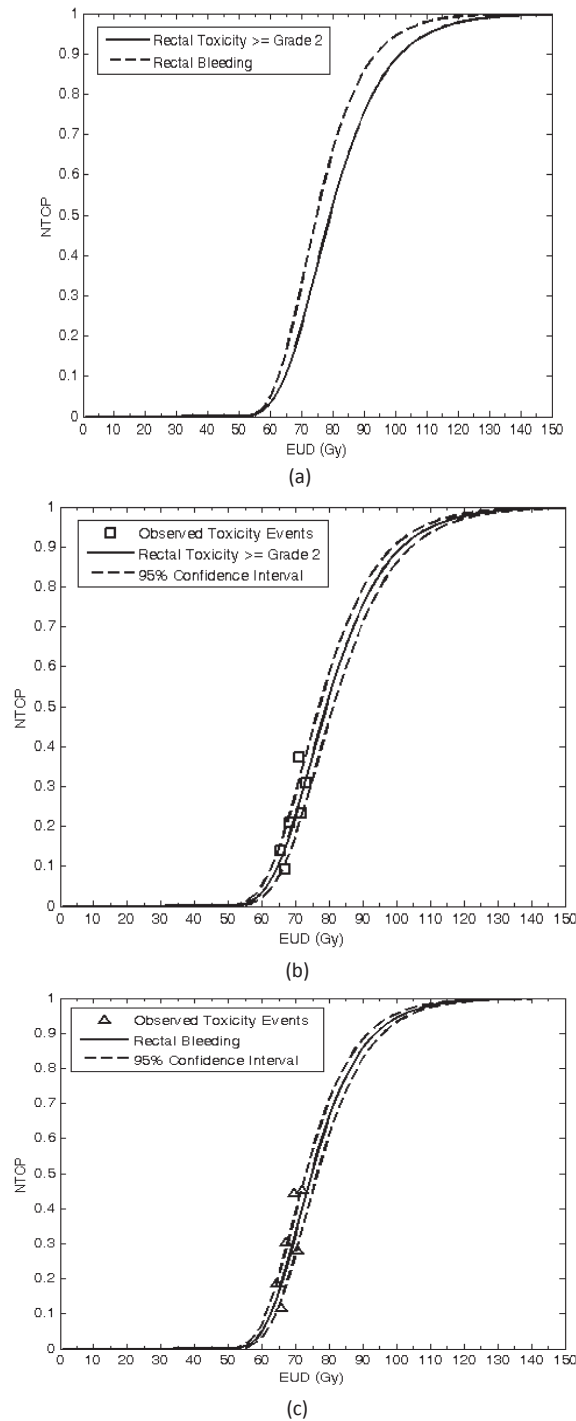


Fig. II.6 : (a) Courbes NTCP pour le modèle Poisson-EUD (valeurs des paramètres pour la toxicité rectale (\geq Grade2): $TD_{50}(1)=79.11\text{Gy}$, $n=0.02$, and $\gamma=2.42$; pour le saignement rectal : $TD_{50}(1)=74.76\text{Gy}$, $n=0.02$, et $\gamma=2.72$) pour la prédiction de la toxicité rectale (\geq Grade2) et du saignement rectal ; (b) et (c) Comparaison entre toxicités prédites et observées ; les toxicités observées sont représentées par groupes de patients ordonnés suivant leur EUD. Les courbes correspondant à l'intervalle de confiance à 95% sont représentées en pointillés.

Les valeurs de toxicité prédites par chaque modèle ont été testées suivant une méthode de régression logistique univariée. Il a ainsi été montré qu'aucun des modèles n'obtient de bonnes performances pour la prédiction de la toxicité à deux ans. Les effets du suivi sur les valeurs des paramètres identifiées sont illustrés ci-dessous pour les modèles LKB, Logit-EUD, Poisson-EUD, de Källman et EUD pour la toxicité rectale (\geq Grade2). Les valeurs optimisées pour des suivis de 3, 4 et 5 ans montrent que différentes échéances de suivi résultent en différentes valeurs de paramètres :

- Le paramètre TD_{50} correspond à la dose qui produira de la toxicité chez 50% des patients. La tendance décroissante de TD_{50} (Figure II.7(a)) traduit le fait que, si le taux de toxicité d'une population donnée est plus élevé avec une échéance de suivi plus tardive, les tissus sains de cette population sont alors plus sensibles à l'irradiation et le taux de 50% de toxicité correspondra à une dose d'irradiation plus basse.
- Le paramètre n correspond à l'effet de volume. Pour une valeur de n élevée (proche de 1), un tissu sain présente un effet de volume plus important et est sensible à des faibles doses sur des volumes importants. Avec une valeur de n faible, un tissu sain présente un effet de volume moins important et est sensible aux points chauds de l'irradiation. La figure II.7(b) ci-dessous montre donc qu'une toxicité rectale apparaissant tôt est plus sensible à ces points chauds que des toxicités plus tardives.
- Le paramètre m correspond au facteur de pente. Avec une valeur de m élevée, la courbe sigmoïde du NTCP sera plus pentue. Donc, la figure II.7(c) ci-dessous indique que les toxicités rectales les plus tardives sont sensibles à l'augmentation de la dose.

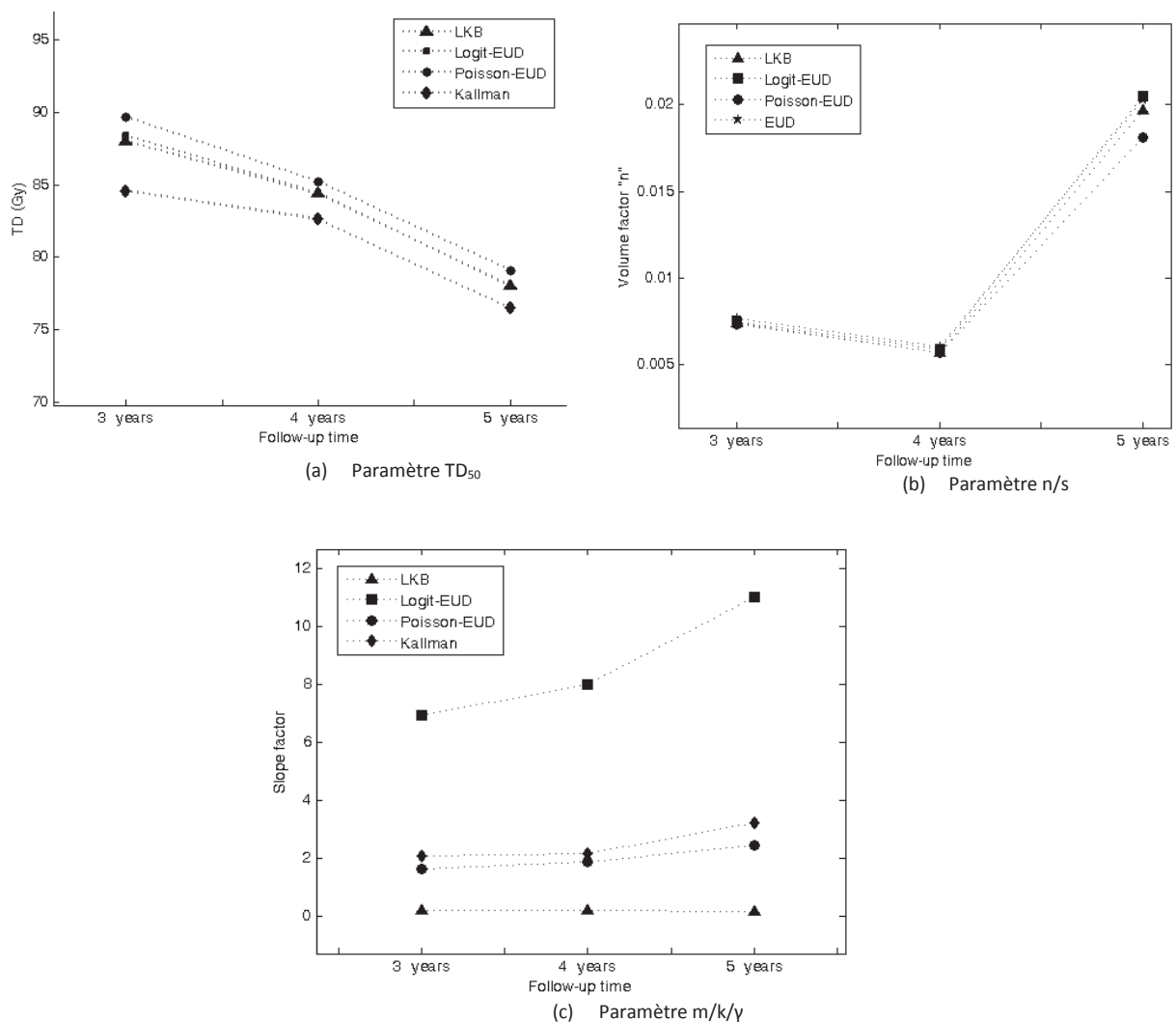


Fig. II.7 : Evolution de la valeur optimisée des paramètres suivant le suivi considéré (3, 4 et 5 ans) pour les paramètres : (a) TD_{50} , (b) n/s , (c) $m/k/\gamma$ des modèles EUD, LKB, Logit-EUD, Poisson-EUD et de Källman.

A partir de l'analyse univariée, les valeurs NTCP de cinq modèles ont été trouvées comme étant des prédicteurs significatifs de la toxicité. Ces modèles sont les modèles LKB, Logit-EUD, Poisson-EUD, de

Källman et de Schultheiss. Pour ces modèles, les valeurs R^2 sont respectivement de 0.03, 0.03, 0.03, 0.03, 0.02. Les aires sous les courbes ROC ont aussi été calculées. Une courbe ROC illustre la performance d'un classificateur binaire lorsque son seuil de discrimination est modifié. Plus l'aire sous la courbe ROC est élevée, meilleure est la performance du classificateur. Des valeurs de 0.62, 0.62, 0.62, 0.63 et 0.63 ont été obtenues. Ces résultats sont calculés avec les valeurs des paramètres identifiées pour la toxicité rectale (\geq Grade2) avec un suivi de 5 ans. Ces valeurs montrent que les modèles LKB, Logit-EUD, Poisson-EUD, de Källman et de Schultheiss ont des performances équivalentes pour la prédiction de la toxicité et que celles-ci sont supérieures à celles du modèle parallèle. Ces conclusions sont aussi valables pour des suivis à 3 et 4 ans et pour le saignement rectal.

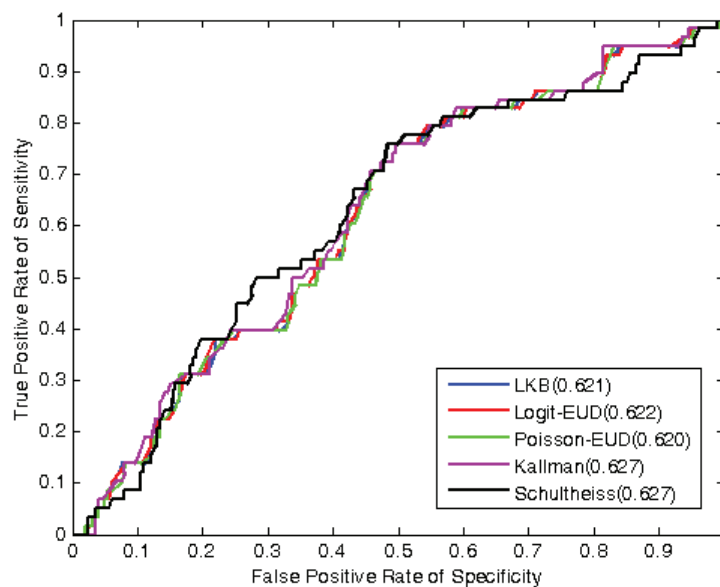


Fig. II.8 : Courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) pour la prédiction de la toxicité rectale (\geq Grade2) avec un suivi de 5 ans pour les modèles LKB, Logit-EUD, Poisson-EUD, de Källman et de Schultheiss.

II.5. Prédiction de l'œsophagite aiguë en radiothérapie du cancer bronchique non à petites cellules

L'œsophagite aiguë radio-induite (AE, *acute esophagitis*), est une complication limitante de l'irradiation du cancer bronchique. Cette toxicité inclut différents symptômes : la dysphagie, l'odynophagie et les douleurs rétro-sternales [54]. Plusieurs études montrent que l'interruption de traitement due à l'AE et, en conséquence, la prolongation du traitement, entraîne une diminution de la survie des patients par diminution du contrôle loco-régional [55-57]. Dans ce contexte, la prévention de l'AE sévère aurait un impact direct sur le contrôle tumoral et la survie des patients. La prédiction de ces événements apparaît donc comme étant cruciale. Il y a cependant très peu de données permettant la prédiction de l'AE en cas d'irradiation thoracique, notamment en Asie où des facteurs génétiques et/ou environnementaux peuvent avoir une influence sur cette toxicité.

L'objectif de cette étude était d'utiliser le modèle NTCP LKB pour prédire l'AE pour des patients chinois recevant une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, combinée ou non à une chimiothérapie, pour les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC, *NSCLC, non-small-cell lung cancer*).

II.5.a. Méthodes et données

Cette étude a porté sur 157 patients ayant reçu une radiothérapie conformationnelle 3D pour CBNPC dans le département de radiothérapie du *Shandong Cancer Hospital and Institute* entre janvier 2002 et septembre 2006. L'approbation du comité d'éthique a été obtenue et tous les patients ont donné leur consentement éclairé suivant la version actuelle de la déclaration d'Helsinki. Les données ont été collectées rétrospectivement et analysées. Les caractéristiques des patients et des tumeurs sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques	Nombre de patients n = 157 (%)
Sexe	
Homme	123(78)
Femme	34(22)
Age (valeur médiane, min et max)	61 ans (26-78)
Score de performance de Karnofsky (valeur médiane, min et max)	90% (60-100)
Histologie	
Carcinome à cellules squameuses	92 (59)
Adénocarcinome	60 (38)
Carcinome adéno-squameux	5 (3)
Stage	
I	17 (11)
II	8 (5)
IIIA	59 (38)
IIIB	55 (35)
IV	18 (11)

Tableau 10 : Caractéristiques des patients et des tumeurs.

Le traitement était composé d'une radiothérapie, combinée ou non à une chimiothérapie : radiothérapie seule pour 34 patients (soit 22%), chimio-radiothérapie (CRT) séquentielle pour 59 patients (37%), chimio-radiothérapie concomitante pour 11 patients (7%) et chimio-radiothérapie séquentielle et concomitante pour 53 patients (34%). Le groupe 1 de l'étude correspondait aux 93 patients n'ayant pas reçu de radiothérapie et de chimiothérapie concomitamment, et le groupe 2 aux 64 patients ayant reçu les deux traitements concomitamment.

Deux schémas de fractionnements ont été utilisés. La radiothérapie était délivrée soit suivant un fractionnement classique (1.8-2 Gy par fraction ; 5 fractions par semaine) pour 129 patients (82%) (incluant 80 patients (51%) recevant une CRT séquentielle et 49 patients (31%) une CRT concomitante), soit un hyper-fractionnement, utilisé pour les 28 autres patients (dont 13 (8%) recevant une CRT séquentielle et 15 (10%) une CRT concomitante). Pour le fractionnement conventionnel, les doses par fraction étaient de : 1.8Gy pour 15 patients, 1.9Gy pour 10 patients, 2.0Gy pour 104 patients. Pour l'hyper-fractionnement, les patients recevaient 36-40 Gy en 20 fractions pendant 4 semaines. Cette séquence était suivie par une radiothérapie bifractionnée (2 fractions journalières de 1.2 Gy, 5 jours par semaine, avec un délai minimum de 6 heures entre 2 fractions). La dose médiane à la tumeur était de 61 Gy (de 40 à 76.5 Gy).

Le même médecin segmentait la paroi externe de l'œsophage, de la limite inférieure du cartilage cricoïde à la jonction gastro-œsophagienne. Les HDV de l'œsophage sain ont été obtenus pour les 157 patients. Lorsque la fraction était différente de 2Gy/fraction, la dose physique était convertie en dose biologique effective (*biologic effective dose (BED)*) suivant le modèle de survie cellulaire linéaire quadratique, avec un rapport α/β de 10 Gy [58, 59]. La dose BED médiane au PTV était alors de 73.5Gy (de 45.7 à 89.3 Gy).

Puisque des distributions dose-volume uniformes sont requises pour le modèle de Lyman, le système de réduction d'HDV proposé par Kutcher et Burman a été utilisé [28]. Les HDV non uniformes ont été réduits pour chaque patient à des HDV uniformes avec un volume effectif (V_{eff}) et une dose égale à la dose maximale à l'organe. V_{eff} correspondait donc au volume de l'œsophage qui, s'il était irradié uniformément à la dose maximale, serait associé à la même probabilité de toxicité que la dose non-uniforme réellement délivrée.

Durant leur traitement, les patients étaient examinés une fois par semaine par un radiothérapeute. Le poids du patient était mesuré initialement et chaque semaine pendant le traitement. Après la radiothérapie, les patients étaient suivis mensuellement durant les trois premiers mois, puis tous les trois mois. L'œsophagite aigue, évaluée par une revue des notes du médecin référent, a été gradée suivant l'échelle de toxicité du RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) et de l'EORTC (*European Organization for Research and Treatment*) (cf. tableau ci-dessous).

Grade	Symptômes
0	<i>Pas de symptômes</i>
1	<i>Dysphagie modérée ou odynophagie, pouvant nécessiter un traitement antalgique ou un régime</i>
2	<i>Dysphagie ou odynophagie nécessitant un traitement antalgique ou une alimentation liquide</i>
3	<i>Dysphagie ou odynophagie sévère avec déshydratation et amaigrissement nécessitant une alimentation entérale ou parentérale</i>
4	<i>Occlusion, ulcération, perforation, fistule</i>
5	<i>Mort</i>

Tableau 11 : Critères de scoring du RTOG pour l'œsophagite radio-induite.

II.5.b. Résultats

Sur les 157 patients, 35 patients (22%) ont présenté une œsophagite aigue de grade 2 et 20 (13%) une œsophagite de grade 3. Aucune œsophagite de grades 4 ou 5 n'a été observée. Des œsophagites de grades 2 ou 3 ont été rapportées chez 24% des patients du groupe 1 (patients recevant une radiothérapie seule ou une chimio-radiothérapie séquentielle) et chez 52% des patients du groupe 2 (radiothérapie concomitante à une chimiothérapie).

Suivant la méthode du maximum de vraisemblance, des valeurs de paramètres du modèle LKB ont été identifiés pour chaque groupe pour la prédiction de la toxicité (\geq Grade2). Ils sont reportés dans le tableau ci-dessous. Les courbes NTCP des deux groupes de traitement sont représentées par la figure II.9. Les valeurs de NTCP sont fortement augmentées par la CRT concomitante. La figure II.10 représente les valeurs NTCP prédites et observées pour les 93 patients du groupe 1. Les patients sont répartis en 7 groupes suivant les valeurs de BED. Deux méthodes, le test du χ^2 et celui de Lilliefors, ont été utilisées pour évaluer quantitativement la qualité de l'adéquation de la courbe NTCP et ont montré que ces sept observations suivent une distribution normale ($\chi^2=5.61$ and $p<0.1$).

Groupe de traitement	Nb total de patients	Nb de patients avec AE de grade ≥ 2 (%)	TD ₅₀ (Gy) (95% CI)	n (95% CI)	m (95% CI)
Groupe 1	93	22 (24%)	46 (42-50)	0.29 (0.20-0.41)	0.15 (0.08-0.32)
Groupe 2	64	33 (52%)	36 (34-56)	0.09 (0.07-0.63)	0.42 (0.36-0.56)

Tableau 12 : Valeurs identifiées des paramètres du modèle LKB pour la prédiction de l'œsophagite aigue, pour les deux groupes de patients.

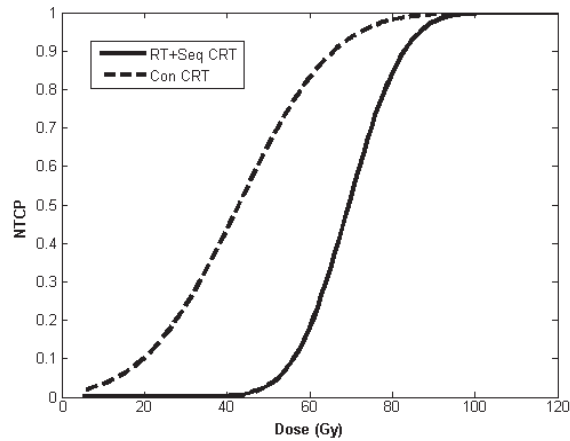


Fig. II.9 : Courbes NTCP pour la prédiction de l'œsophagite aigue pour les deux groupes de patients.

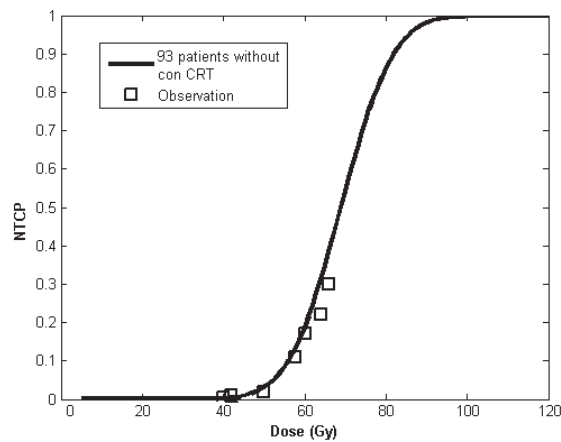


Fig. II.10 : Courbes NTCP prédites et observées pour la prédiction de l'œsophagite aigue pour le groupe 2.

L'analyse univariée a montré un impact significatif des paramètres suivants sur l'œsophagite aigue (\geq Grade2) : la chimiothérapie (délivrée séquentiellement ou concomitamment), l'hyperfractionnement, les doses moyenne et maximale à l'œsophage, V15-60 et les valeurs NTCP. Avec une analyse ROC une valeur de V50 étant inférieure ou supérieure à 11% augmentait beaucoup le risque de toxicité (RR = 8.1 (95% CI: 3.5–18.8), $p < 0.001$). En analyse multivariée, les seuls paramètres significatifs étaient : la valeur NTCP ($p < 0.001$) et V50 comme variable continue (RR = 1.03 (95% CI: 1.01–1.6), $p = 0.035$) ou comparée au seuil de 11% (RR = 3.6 (95% CI: 1.4–9.6), $p = 0.009$).

Chapitre III. Utilisation du modèle de dose équivalente uniforme (EUD) en IMRT prostatique

III.1. Le concept d'EUD

La dose équivalente uniforme (*EUD, Equivalent Uniform Dose*) a été proposée en 1997 par Niemierko [19]. Elle permet de convertir une distribution de dose partielle et non-uniforme en une distribution de dose uniforme équivalente ayant le même effet biologique de mort cellulaire. En 1999, Niemierko a étendu l'EUD au gEUD (EUG généralisé) de façon à décrire la dose reçue par les tissus sains [20]. L'objectif initial de l'EUD est de fournir une description unifiée et précise d'une distribution de dose non-uniforme de façon à pouvoir comparer différentes distributions de dose. L'EUD fournit une description plus complète qu'un simple seuil dose-volume. L'équation de l'EUD est la suivante :

$$EUD = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N d_i^a \right)^{1/a} \quad (\text{éq. 16})$$

De façon à utiliser l'HVD et à faciliter les calculs, elle peut être reformulée ainsi :

$$EUD = \left(\sum_{i=1}^N v_i d_i^a \right)^{1/a} \quad (\text{éq. 17})$$

Dans cette équation, v_i et d_i sont issus de l'HVD différentiel. N est le nombre de voxels, qui doit être assez élevé pour que la dose associée à chaque voxel puisse être considérée comme étant uniforme. a est l'unique paramètre du modèle EUD, correspondant aux caractéristiques biologiques de l'organe ($a \in (-\infty, 20]$ [20, 21]) : quand l'EUD est appliquée à des tissus sains, a est positif ; pour des organes « en série », comme la moelle épinière ou le rectum, $a \in (0, 20]$, les valeurs de a élevées traduisant une plus grande sensibilité aux points chauds sur l'organe. Pour les organes parallèles, comme poumons, foie et reins, $a \in (0, 1)$ et pour des valeurs de a faibles, l'EUD sera sensible à de larges zones « froides ».

Pour $a \rightarrow +\infty$, l'EUD est proche de la dose maximale ;

Pour $a \rightarrow -\infty$, l'EUD est proche de la dose minimale ;

Pour $a \rightarrow 0$, l'EUD est proche de la dose moyenne : $EUD_a \rightarrow \left(\prod_{i=1}^N d_i \right)^{1/N}$

III.2. Utilisation du modèle EUD en IMRT du cancer de la prostate

III.2.a. Objectif

Les travaux de la littérature et l'étude présentée dans le chapitre précédent ont montré qu'il y a une relation significative entre l'EUD et la probabilité de toxicité des tissus sains. De plus, de nombreux travaux se sont concentrés sur l'utilisation de l'EUD lors de l'optimisation de l'IMRT et sur l'impact de cette utilisation.

Wu a ainsi proposé une approche permettant d'établir une fonction objectif incorporant l'EUD pour l'optimisation de l'IMRT, et a évalué les caractéristiques et capacités de cette fonction objectif [60]. Il explique notamment que l'utilisation exclusive de fonctions objectif physiques ne permet pas de

refléter correctement la réaction non-linéaire des tissus sains à l'irradiation, tout particulièrement lorsque la distribution de dose n'est pas uniforme. Des fonctions objectif incorporant des contraintes biologiques reposant sur l'EUD permettent d'épargner plus les tissus sains avec la même couverture de la cible tumorale, si ce n'est une légère dégradation de l'homogénéité de la dose.

Ainsi, nous proposons, à partir des valeurs de paramètres préalablement identifiées, d'utiliser le modèle EUD pour l'optimisation de l'IMRT réalisée avec le TPS Pinnacle. Cette étude se focalise sur la diminution de la toxicité rectale en IMRT prostatique sans diminution de couverture du volume cible (PTV).

III.2.b. Données et méthodes

Deux plans de traitement par IMRT ont été générés sur le TPS Pinnacle pour 53 patients, avec une prescription de 80 Gy dans le PTV (avec $V_{95} > 95\%$). La paroi vésicale était obtenue par une expansion négative de 7mm de son contour extérieur obtenu par délinéation manuelle. De plus, la paroi vésicale a été divisée en deux parties : la paroi vésicale intérieure (bla-in), correspondant à la région de la vessie contenue dans le PTV (donc à 10mm de la prostate ou des vésicules séminales) et la paroi vésicale extérieure (bla-ex), correspondant au reste de la vessie.

Les deux plans IMRT devaient respecter les recommandations du GETUG ($D_{\max}(1.8cc) \leq 80\text{Gy}$ et $V_{70} \leq 50\%$).

- Le plan "standard" utilisait les objectifs "dose-volume" de couverture du GETUG.
- Dans le plan "EUD expérimental", la contrainte dose-volume sur la vessie était remplacée dans la fonction objectif par deux « EUD maximale », avec $\alpha=10.0$ pour bla-in et $\alpha=2.3$ pour bla-ex ($\alpha=1/n$). La valeur $\alpha=10.0$ est issue des valeurs de paramètres préalablement identifiées pour la toxicité vésicale tandis que la valeur $\alpha=2.3$ est issue de travaux de la littérature [61] montrant un effet de volume important. Si la dose à la paroi rectale excédait les recommandations du GETUG, une nouvelle fonction objectif incluant une « EUD maximale » pour la paroi rectale était ajoutée avec $\alpha=5$. Les deux plans ont été comparés en termes d'HDV et de valeur NTCP à 3 et 5 ans (toxicité \geq Grade2 SOMA/LENT avec le modèle de Källman suivant les paramètres : " $TD_{50}(1)=78.32, s=1.33, \gamma=2.68$ (à 3 ans)" et " $TD_{50}(1)=77.14, s=1.50, \gamma=2.54$ (à 5 ans)").

Le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour les comparaisons statistiques des données dosimétriques et NTCP obtenues dans les deux plans. Les indices de conformité (CI) et d'homogénéité (HI) ont été utilisés pour évaluer la distribution de dose sur la cible. Ces deux indices sont définis par :

$$CI = \frac{V_{t,ref}}{V_t} \cdot \frac{V_{t,ref}}{V_{ref}} \quad (\text{éq. 18})$$

où V_t est le volume de la tumeur, $V_{t,ref}$ le volume de la tumeur compris dans l'isodose de référence et V_{ref} le volume de l'isodose. CI varie donc entre 0 et 1, une valeur de CI élevée traduisant une distribution de dose avec une bonne conformité.

$$HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_p} \times 100\% \quad (\text{éq. 1})$$

où D_2 correspond à la dose reçue par 2% du volume de la tumeur et D_{98} celle reçue par 98% de la tumeur. D_2 et D_{98} décrivent donc respectivement les doses maximale et minimale à la tumeur. D_p est la dose prescrite. HI varie entre 0 et 1. Plus HI est faible, plus la distribution de dose à la cible est homogène.

III.2.c. Résultats

Les HDV moyennés sur les 53 patients sont représentés par la figure ci-dessous pour la cible et les organes à risque. Les lignes pleines correspondent aux plans IMRT sans EUD et les lignes pointillées aux plans avec des contraintes EUD sur la vessie et le rectum.

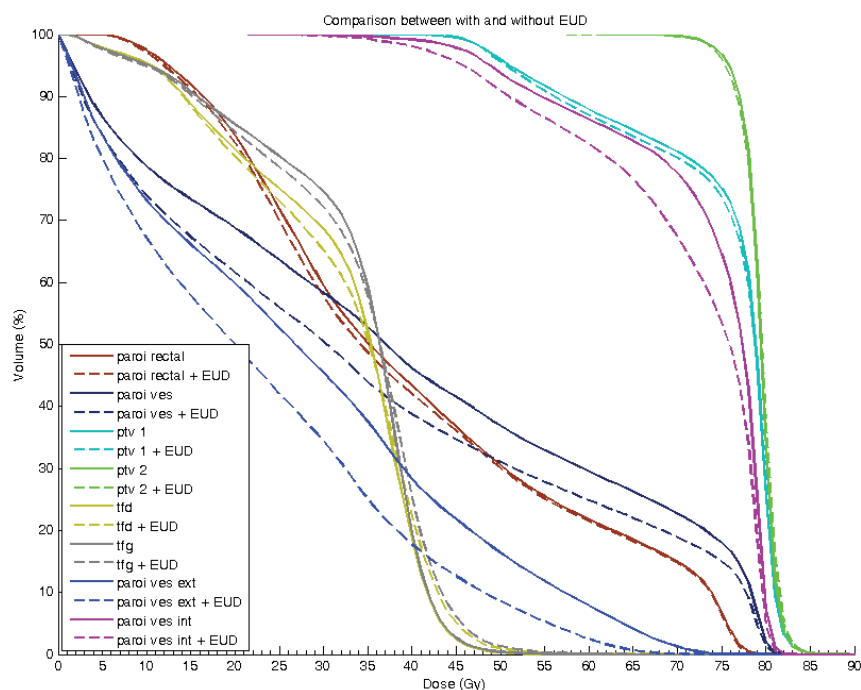


Fig. III.1 : Comparaison des HDV pour les plans avec et sans contrainte EUD.

Cette figure montre que la dose à la vessie est significativement réduite pour les deux régions de la vessie, et ce sans impact significatif sur la dose à la tumeur et au rectum. Les résultats sont résumés par le tableau 12.

Ces résultats montrent que le plan généré avec l'EUD est meilleur que celui généré sans en tenir compte, sur les facteurs suivants : meilleur index de conformité (CI) du PTV2, dose au rectum plus faible, dose et EUD plus faibles à la vessie. Cependant, le plan avec EUD diminue l'index d'homogénéité (HI) du PTV et accroît la dose aux têtes fémorales et le nombre total d'unités moniteur (MU). Pour évaluer cette différence quantitativement, les probabilités de contrôle de la tumeur (Tumor Control Probability, TCP) ont été calculées pour chacun des 53 patients et comparées par un test non paramétrique. Il en résulte un TCP de $89.37\% \pm 0.54\%$ pour l'optimisation sans EUD et de $89.36\% \pm 0.46\%$ pour l'optimisation avec EUD, avec $t=0.044$ et $p=0.965$, montrant qu'il n'y a pas de différence statistique d'un point de vue du TCP. Ainsi, la différence de couverture du volume cible en terme d'homogénéité ne devrait pas influencer le bénéfice clinique du traitement.

Les contraintes moyennes pour les 53 patients sont données par le tableau 13.

Organe	Facteurs	Optimisation physique (Plan B)	Optimisation EUD (Plan B+EUD)	p value
PTV2 (prostate)	D ₂	82.38±1.08%	82.55±1.15%	0.21
	D ₉₅	75.70±0.72%	75.58±0.69%	0.11
	D ₉₈	73.98±0.99%	73.83±1.05%	0.18
	D _{mean}	78.71±0.36%	78.76±0.34%	0.87
	CI	0.73±0.04	0.93±0.02	<0.001
	HI	0.11±0.02	0.12±0.02	<0.001
Paroi rectale	D _{max} [£]	75.19±1.08 Gy	75.05±1.16 Gy	0.044
	V ₇₂	12.95±3.67%	12.72±3.57%	0.035
	EUD (a=5)	54.91±2.24 Gy	54.67±2.21 Gy	0.002
Paroi vésicale	D _{max} [£]	79.70±0.45 Gy	79.45±0.49 Gy	<0.001
	V ₇₀	22.66±11.85%	18.88±10.63%	<0.001
	D _{mean}	39.40±12.50 Gy	35.04±12.35 Gy	<0.001
	NTCP 3yb23 [§]	16.68±6.16%	14.48±5.73%	<0.001
	NTCP 3ybblee [#]	7.16±3.76%	5.88±3.36%	<0.001
	NTCP 5yb23 [§]	20.15±6.61%	17.75±6.27%	<0.001
	NTCP 5ybblee [#]	10.38±6.20%	8.36±5.34%	<0.001
bla-ex ^{&}	EUD (a=2)	32.83±8.55Gy	26.88±8.33Gy	<0.001
bla-in [§]	EUD (a=10)	72.88±3.34Gy	70.82±3.68Gy	<0.001
FH-R ^{&&}	V ₅₅	0.04±0.20%	0.21±0.60%	0.015
FH-L ^{§§}	V ₅₅	0.06±0.24%	0.30±1.14%	0.049
MU	Phase A	430±73	470±69	<0.001
	Phase B	493±71	528±103	0.002

Tableau 13 : Comparaison statistique entre les planifications avec ou sans contrainte EUD.

£ D_{max} est la dose maximale reçue par un volume de 1.8cm³, §3yb23 (5yb23) correspond à la toxicité vésicale (≥ Grade 2) pour des suivis de 3 et 5 ans. & est la paroi vésicale externe, § la paroi vésicale interne, && la tête fémorale droite et §§ la tête fémorale gauche.

Objective functions for Phase A (46Gy)					
ROI	Type	Target cGy	Volume	Weight	a
ptv1	Min Dose	4350	-	40	-
ptv1	Uniform Dose	4600	-	10	-
paroi rectale	Max Dose	4300	-	10	-
paroi rectale	Max DVH	4000	13	3	-
paroi rectale	Max DVH	2050	40	1	-
Tissus sains	Max Dose	2140	-	5	-
paroi ves int	Max EUD	4170	-	3	10
paroi ves ext	Max EUD	1730	-	4	2.0
paroi rectale	Max EUD	3360	-	3	5

(a)

Objective functions for Phase B (80Gy)					
ROI	Type	Target cGy	Volume	Weight	a
ptv2	Min Dose	7440	-	70	-
ptv2	Uniform Dose	8000	-	10	-
paroi rectale	Max Dose	7200	-	10	-
paroi rectale	Max DVH	4650	14	1	-
paroi rectale	Max DVH	3170	40	1	-
Tissus sains	Max Dose	3660	-	5	-
paroi ves int	Max EUD	7200	-	4	10
paroi ves ext	Max EUD	2900	-	4	2.0
paroi rectale	Max EUD	5310	-	4	5

(b)

Tableau 14 : Contraintes moyennes pour les phases A (46 Gy) et B (80 Gy)

La division de la paroi vésicale en deux parties auxquelles sont associées deux valeurs d'EUD différentes permet de diminuer significativement la dose à la vessie. La figure III.2 montre le résultat de la comparaison des distributions de dose. Pour la paroi vésicale intérieure, le paramètre a était fixé à 10 ce qui rend l'EUD plus sensible aux points chauds. Avec une contrainte pondérée sur l'EUD, les hautes doses sur la paroi vésicale intérieure sont « déplacées » en dehors de la paroi vésicale. La même situation se présente pour la paroi extérieure.

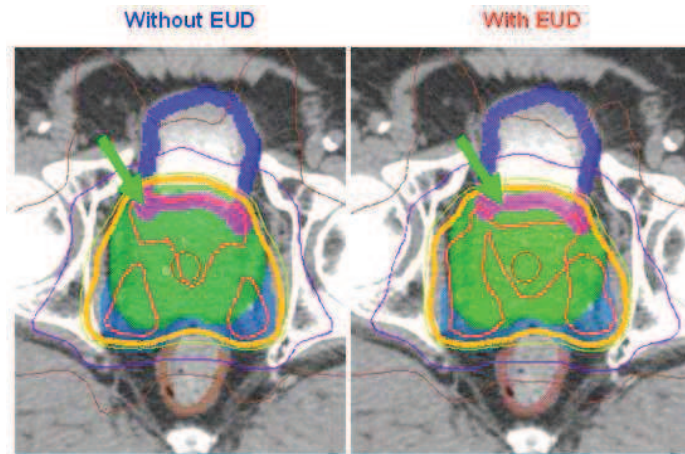


Fig. III.2 : Distributions de dose sur la cible pour des optimisations sans (à gauche) et avec (à droite) contrainte EUD.

Les résultats montrent aussi que la dose sur les deux têtes fémorales, reflétée par V_{55} , est significativement augmentée. La figure III.3 explique ce point. Afin de mieux épargner le rectum et la vessie (poids plus élevé), l'optimisation intégrant l'EUD considère l'ensemble des éléments de volumes de l'ensemble des tissus sains et essaye de distribuer la dose en évitant le rectum et la vessie, ce qui résulte en un « allongement » de la dose dans la direction horizontale. Cependant, comparé au "coût clinique" très faible de la dose reçue par les têtes fémorales, le bénéfice de l'épargne de la vessie apparaît supérieur.

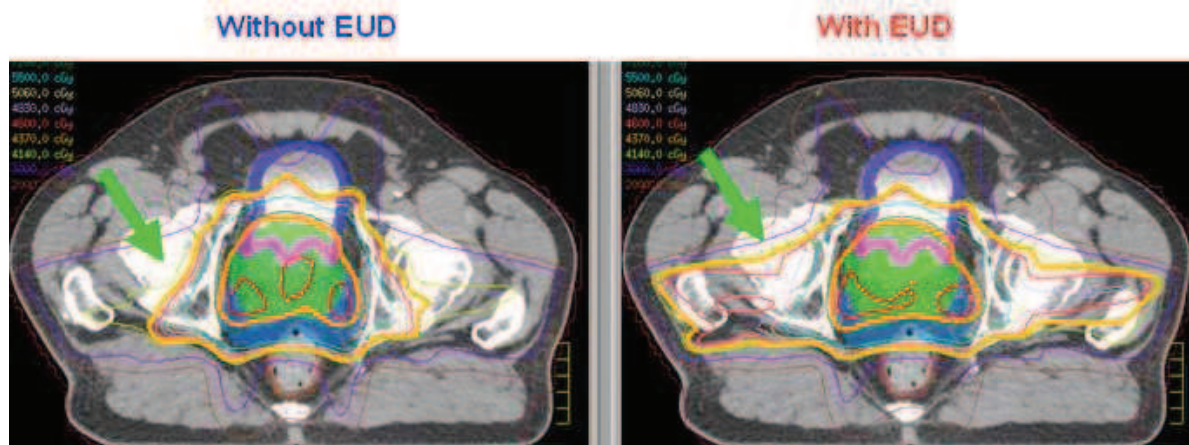


Fig. III.3 : Distributions de dose sur les têtes fémorales pour des optimisations sans (à gauche) et avec (à droite) contrainte EUD.

Chapitre IV. Application de modèles biologiques dans l'optimisation de l'IMRT

IV.1. Défis et problématiques, état de l'art

Le but de la radiothérapie par modulation d'intensité est de satisfaire les exigences cliniques du traitement de la tumeur tout en respectant des objectifs dose-volumes. Ces derniers exposent les résultats attendus par les médecins et les physiciens quant à la distribution de dose de la cible et des tissus sains. Il existe deux types de méthodes d'optimisation : physique et biologique.

La méthode d'optimisation physique est la plus communément admise et la plus largement pratiquée dans les systèmes commerciaux de planification de traitement (TPS). Elle est plus simple que l'optimisation biologique [62] et permet au médecin ou au physicien expérimenté de fixer directement les relations dose et volume requises pour la tumeur et les tissus sains. Cette méthode se base sur des objectifs physiques, comme les doses maximales, minimales, moyennes et les histogrammes dose-volume. Cette approche comprend une signification physique claire [63, 64]. Cependant, le défaut majeur des objectifs physiques est également évident : ils sont très subjectifs dans leur choix et ne représentent généralement pas la meilleure solution clinique à adopter. L'effet dose-volume sur certains tissus sains n'est ainsi pas établi clairement, comme dans le cas de la toxicité vésicale tardive lors d'une radiothérapie prostatique. Certaines études de suivi clinique estiment que les toxicités radiques vésicales sont étroitement liées à une forte dose concentrée sur un petit volume (points chauds) et présentent de ce fait les caractéristiques des organes en série [65-72], tandis que d'autres auteurs soutiennent un avis contraire [73, 74], ou encore la combinaison des deux [74]. Il est donc très difficile de définir avec exactitude des objectifs physiques acceptables. De ce fait, l'optimisation biologique apparaît importante et nécessaire.

L'objectif général de la radiothérapie est d'augmenter la dose sur la cible tumorale tout en limitant la dose sur les tissus sains. Les facteurs d'évaluation correspondants sont « la probabilité de contrôle de la tumeur (*TCP, tumor control probability*) » et « la probabilité de toxicité des tissus sains (*NTCP, normal tissue complication probability*) ». Si ces facteurs pouvaient être utilisés comme contraintes dans l'optimisation du traitement, la distribution de la dose optimisée présenterait des bénéfices à la fois au niveau du contrôle de la tumeur et de la protection des tissus sains. En plus du TCP et du NTCP, l'EUD (dose équivalente uniforme) constitue un facteur d'évaluation biologique capable de transformer une distribution de dose non-uniforme en une dose uniforme équivalente qui entraînerait la même probabilité de toxicité.

L'optimisation biologique revient à fixer les objectifs attendus par le biais des facteurs biologiques vus plus haut. Wu a ainsi proposé des fonctions objectif d'optimisation de l'IMRT à la fois pour la cible tumorale et les tissus sains intégrant l'EUD, et les a testées pour la planification en prostate et en tête et cou [60, 75]. Il a ainsi montré que, grâce aux contraintes basées sur l'EUD, la dose aux tissus sains avait été significativement réduite tandis que la dose à la cible tumorale n'avait pas été diminuée. Mais l'homogénéité de la distribution des doses sur la cible était dégradée et des points chauds apparaissaient sur la tumeur. Comparé à l'EUD, le NTCP présente une relation plus directe avec les caractéristiques cliniques des patients ainsi qu'avec leur qualité de vie. L'utilisation du NTCP

dans l'optimisation de l'IMRT permettrait donc une meilleure préservation des tissus sains. Mohan [76] et Wang [77], pour intégrer le NTCP dans la planification de l'IMRT, ont proposé une fonction objectif segmentée suivant un seuil sur la valeur NTCP. Mais ce type de fonctions objectif n'est qu'une approximation de la réalité. Hristov [78] a établi des fonctions objectif intégrant des contraintes physiques et montré qu'elles sont non-convexes. Stavrev [79] a proposé des fonctions objectif intégrant le NTCP et utilisé des méthodes d'optimisation non linéaire. La limite de cette approche est que l'optimisation est très coûteuse en temps de calcul et que la convergence vers la solution optimale n'est pas garantie. Romeijn [80] et Hoffmann [81] ont montré qu'une fonction objectif biologique incluant l'EUD et le NTCP peut être transformée en fonction convexe. Ainsi, l'algorithme de descente de gradient peut être utilisé pour son optimisation.

Le but de cette partie du travail est de mettre en œuvre une optimisation de l'IMRT incluant des facteurs biologiques et d'évaluer son bénéfice quant à la protection des tissus sains.

IV.2. Approche scientifique et technique

Comme évoqué ci-dessus, l'étape la plus importante pour la mise en œuvre de l'optimisation biologique de l'IMRT est de construire les fonctions objectif incluant ces facteurs. Ces fonctions ont été construites en incluant facteurs physiques et biologiques. Elles peuvent être formalisées ainsi :

$$f = \sum_{n=1}^N p_n^T f_n^T + \sum_{m=1}^M p_m^{OAR} f_m^{OAR} \quad (\text{éq. 2})$$

où f_n^T est la fonction de contrainte pour la cible tumorale d'indice n et f_m^{OAR} est la fonction de contrainte pour l'organe à risque d'indice m . La première étape pour réaliser l'optimisation biologique a donc été de construire f_n^T et f_m^{OAR} en incluant des facteurs biologiques. De façon à pouvoir utiliser la méthode de descente de gradient pour l'optimisation de l'IMRT, les dérivées partielles de toutes les contraintes ont été calculées.

Par exemple, si l'on considère que la valeur du NTCP correspondant au plan courant en cours d'optimisation est $NTCP_0$, il est souhaité que la valeur du NTCP correspondant à l'itération suivante sera inférieure, soit $NTCP < NTCP_0$, ou encore $-\ln(1 - NTCP) < -\ln(1 - NTCP_0)$. La fonction objectif peut alors être construite ainsi :

$$f_{NTCP} = H(\ln(1 - NTCP_0) - \ln(1 - NTCP)) \cdot (\ln(1 - NTCP_0) - \ln(1 - NTCP))$$

La dérivée partielle de la fonction f_{NTCP} suivant la matrice de fluence est alors donnée par :

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = H(\ln(1 - NTCP_0) - \ln(1 - NTCP)) \cdot \frac{1}{1 - NTCP} \frac{1}{\sqrt{2\pi m D_{50}}} e^{-t^2} \frac{\partial gEUD_a(D)}{\partial x_j}$$

où x_j est un point de la matrice de fluence. Cette formulation permet d'appliquer une méthode de descente de gradient pour optimiser la matrice de fluence. Celle-ci est utilisée pour calculer la distribution de dose :

$$D = W \cdot x \quad (\text{éq. 3})$$

où W est la matrice dose-réponse et x est la matrice de fluence.

Dix patients ayant un cancer de prostate et appartenant à la même cohorte que ceux considérés précédemment ont été inclus dans cette étude. Pour chacun d'eux, à la fois des contraintes physiques et biologiques ont été utilisées pour l'optimisation de l'IMRT. De même que précédemment (chapitre

III), la paroi vésicale était divisée en deux sous-parties (proche de la prostate et plus éloignée de celle-ci) auxquelles différentes valeurs de paramètres étaient attribuées.

IV.3. Résultats

Les fonctions objectif pour l'optimisation de l'IMRT ont été construites en considérant à la fois des facteurs physiques et biologiques. Les HDV des OARs sont modifiés en fonction du poids associé au facteur biologique (NTCP). La figure ci-dessous illustre ce comportement pour le rectum.

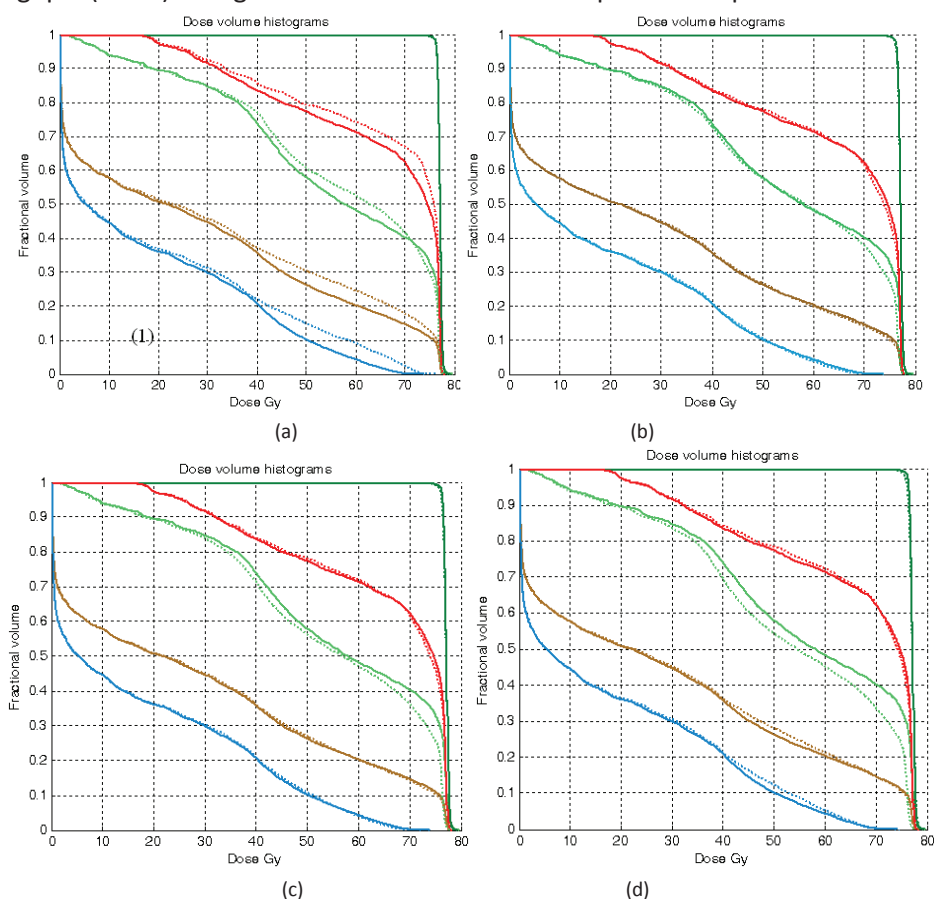


Fig. IV.1 : Modification des HDV en fonction du poids associé à la contrainte biologique sur le rectum. Les poids sont respectivement de 30, 45, 60 et 100. Les lignes pleines représentent les HDV issus de l'optimisation physique. Les lignes pointillées représentent les HDV issus de l'optimisation biologique. (Légende : vert foncé : tumeur ; vert clair : paroi rectale ; marron : paroi vésicale ; rouge : paroi vésicale proche de la prostate ; bleu : paroi vésicale éloignée de la prostate).

Initialement, les contraintes physiques et biologiques avaient le même poids, égal à 30. La figure ci-dessus (partie (a)) montre que les contraintes physiques protègent alors mieux le rectum que les contraintes biologiques. Mais, lorsque le poids associé au NTCP du rectum est augmenté à 45, 60 puis 100, la dose au rectum décroît significativement. Ce comportement s'explique par le fait que les contraintes dose-volume sont des fonctions exponentielles alors que les contraintes NTCP sont des fonctions logarithmiques. Elles ne doivent donc pas être comparées en considérant les mêmes valeurs de poids. Avec des poids plus importants, l'utilisation du NTCP pour l'optimisation de l'IMRT permet de mieux épargner les tissus sains.

Chapitre V. Correction du modèle traditionnel NTCP par le facteur de la dose biologique efficace (BED).

V.1. Défis et enjeux, état de l'art

Les modèles de NTCP traditionnels, évoqués ci-dessus, ont été élaborés à partir de la dose absorbée par les tissus sains. À partir des valeurs de paramètres des modèles identifiées sur une population de patients, la valeur moyenne de NTCP de cette population fournit la probabilité de complications pour cette population. Dans ce cas, tous les patients de cette population doivent avoir le même protocole classique de fractionnement de la dose : 2.0Gy/fraction/jour et 5 fractions par semaine. De nombreuses études [82-88] aboutissent à la même conclusion, à savoir que différents protocoles de fractionnement amènent des effets biologiques et des événements de toxicité différents. Si certains patients sont traités avec un hyper-fractionnement (>2.0Gy/fraction) ou un hypo-fractionnement (<2.0Gy/fraction/jour et 2 fractions par semaine), les modèles NTCP traditionnels ne doivent pas être utilisés directement. Il est tout d'abord nécessaire de convertir la dose physique en une dose équivalente biologique, puis d'identifier le facteur de correction de fractionnement (le rapport α/β) du modèle linéaire-quadratique (L-Q) avant d'utiliser les modèles NTCP.

Si l'on considère la toxicité rectale tardive, seulement trois estimations du rapport α/β ont été publiées : Brenner en 2004 [89], Marzi en 2009 [90] et Tucker en 2011 [91]. Brenner indique que le rapport α/β associé à la toxicité rectale tardive (grade RTOG ≥ 2) est de 5.4 ± 1.5 Gy, mais il ne décrit pas la méthode utilisée pour obtenir cette valeur. Marzi a proposé un rapport α/β très proche de 3 Gy, mais la méthode utilisée a consisté à réduire le nombre de degrés de liberté en laissant inchangés les deux autres paramètres du modèle NTCP à partir des valeurs proposées initialement par Burman [43]. Tucker a proposé un rapport α/β de 4.8 Gy avec un intervalle de confiance à 68% de 0.6 Gy à 46 Gy (soit comprenant toutes les valeurs théoriquement possibles). De plus, il précise que l'impact de la correction de l'HDV du rectum sur les prédictions du modèle LKB n'est pas important. Tucker a également émis l'hypothèse que le rapport α/β estimé pour la toxicité rectale tardive dépendait en partie du choix du modèle NTCP et pouvait potentiellement être différent si l'on considère un autre modèle NTCP.

Par conséquent, pour pallier les insuffisances des études précédentes, nous proposons d'identifier le rapport α/β permettant la prédiction de la toxicité rectale et vésicale. Nous proposons également d'évaluer l'efficacité et l'importance de la correction de fractionnement pour améliorer les modèles NTCP traditionnels.

V.2. Approche scientifique et technique

L'amélioration des modèles NTCP traditionnels repose sur la transformation de la dose physique en une dose biologique équivalente. À partir du modèle linéaire-quadratique (L-Q), l'équation de la dose biologique efficace (BED) est la suivante :

$$D_{Bio} = D_{Phy} \left(\frac{\frac{\alpha}{\beta} + \frac{D_{Phy}}{n}}{\frac{\alpha}{\beta} + 2} \right) \quad (\text{éq. 4})$$

Avec cette équation, la dose physique D_{Phy} délivrée en n fractions peut être transformée en une dose biologique équivalente D_{Bio} . L'amélioration des modèles NTCP traditionnels consiste alors à transformer les doses de l'HDV et la dose maximale en doses biologiques, avec le rapport α/β comme paramètre supplémentaire. Le modèle NTCP enrichi peut alors être présenté comme la fonction :

$$NTCP_i = f \left[(TD_{50}(1), n, m, \alpha/\beta), d_i, v_i \right] \quad (\text{éq. 5})$$

Afin de tester l'efficacité et l'intérêt de la correction de fractionnement pour les modèles NTCP traditionnels, l'étude suivante a été réalisée.

Une cohorte de 213 patients ayant un cancer de la prostate localisé et traité par radiothérapie conformationnelle (pratiquée à l'institut de cancérologie Gustave Roussy (IGR), France) a été considérée. La dose prescrite était de 70Gy pour tous les patients. 94 patients (44%) ont été traités avec un fractionnement conventionnel en 35 fractions (Groupe A, 2.0Gy/f en 7 semaines) et les 119 autres (56%) avec un hypofractionnement en 28 fractions (Groupe B, 2.5Gy/f en 7 semaines). Hormis le fractionnement, tous les protocoles de traitement étaient les mêmes pour les deux groupes.

Six modèles NTCP (LKB, Logit-EUD, Poisson-EUD, Källman, Schultheiss et Parallèle) ont été considérés dans cette étude. Les paramètres des modèles ont été identifiés, suivant trois protocoles différents, à partir des données de l'histogramme dose-volume et de la toxicité observée sur les 213 patients :

- Protocole A : le paramètre α/β a été inclus comme un paramètre supplémentaire dans chaque modèle NTCP. Les doses ont été ajustées avec le modèle L-Q. Cette approche a permis de prendre en compte conjointement les effets de fractionnement et de volume (suivant la même approche que Tucker [91]) ;
- Protocole B : les paramètres de chaque modèle NTCP ont été identifiés sans la correction L-Q (suivant l'approche décrite au chapitre II) ;
- Protocole C : Suivant la méthode de Marzi [90], les valeurs des paramètres des modèles NTCP préalablement obtenues sont conservées. Seul le paramètre α/β est identifié. A titre d'exemple, cette méthode a été appliquée à la toxicité rectale (\geq Grade 2) à 3 ans et à la toxicité vésicale (\geq Grade 2) à 2 ans.

À partir des paramètres identifiés dans les protocoles A, B, C décrits ci-dessus, les valeurs NTCP ont été calculées pour chaque patient. Les valeurs p entre le NTCP et la toxicité observée ont été obtenues par régression logistique (analyse uni-variée). De plus, l'efficacité et l'importance de la correction de fractionnement ont été analysées à partir d'histogrammes dose-volume et de données statistiques.

D'un point de vue théorique et d'après notre expérience, le protocole A est la méthode la plus fiable pour identifier le rapport α/β mais il nécessite un nombre élevé de patients. Le protocole C est sorte de réduction du protocole A. Dans ce résumé, seuls les résultats du protocole A sont reportés.

V.3. Résultats

Les valeurs des paramètres des modèles NTCP et des rapports α/β ont été identifiées pour la prédiction des toxicités rectale et vésicale tardives à 2, 3, 4 et 5 ans de suivi. Les probabilités de

toxicité ont été obtenues suivant ces valeurs. Le tableau ci-dessous fournit les résultats pour la toxicité rectale (\geq Grade 2) à 3 ans :

* La valeur entre parenthèses est l'intervalle de confiance à 95%

Modèle	TD50(1) (Gy)	n/s	m/k/r	α/β	LLH	NTCP	p
LKB	70.93 (68.97,72.89)*	0.08 (0.06, 0.10)	0.09 (0.07,0.11)	7.17 (5.21, 9.13)	76.58	15.11 \pm 8.16	0.003
Logit-EUD	75.75 (71.04, 0.48)	0.25 (0.16, 0.33)	6.48 (4.97, 8.05)	0.97 (-0.99, 2.93)	76.99	15.11 \pm 7.57	0.005
Poisson-EUD	78.58 (74.23,83.45)	0.21 (0.14, 0.29)	1.52 (1.27,1.80)	0.96 (-0.97, 3.27)	76.93	15.07 \pm 7.79	0.005
Källman	69.79 (68.75, 70.87)	0.72 (0.46, 0.97)	9.08 (7.12,11.04)	10.00 (3.23,16.77)	75.95	15.16 \pm 8.87	0.002
Schultheiss	71.07 (69.86,72.27)	---	29.99 (6.61,53.39)	9.19 (7.23,11.15)	76.35	15.23 \pm 8.06	0.003
Parallèle	v50= 0.33 σ = 0.25 d1/2= 69.73 k= 0.00			9.9787	75.6573	15.05 \pm 8.78	0.001

Tableau 15 : Valeurs des paramètres des modèles NTCP et des rapports α/β identifiées pour la prédiction de toxicité rectale (\geq Grade 2) à 3 ans de suivi

Le taux de toxicité observé pour cette population de patients est de 15,10% pour un suivi de 3 ans, soit 29 patients présentant une toxicité sur 192 patients au total. À partir des valeurs moyennes calculées par le NTCP, les taux de toxicités prédits correspondent aux résultats observés. À partir des valeurs p de l'analyse uni-variée, les valeurs NTCP calculées ont un lien très significatif avec les toxicités observées.

Grâce aux paramètres identifiés et aux rapports α/β , les valeurs NTCP peuvent être calculées pour les patients du groupe A (2Gy/f) et du groupe B (2.5Gy/f). Pour comparaison, les valeurs NTCP ont aussi été calculées avec le modèle NTCP traditionnel sans la correction α/β . Les résultats figurent dans le tableau suivant :

	Groupe A	Groupe B
Toxicité rectale observée (\geq Grade 2) à 3 ans de suivi (29 toxicités/192 patients=15.10%)	8toxicités/ 89patients = 8.99%	21toxicités/ 103patients =20.39%
Prévisions du modèle NTCP traditionnel sans la correction α/β Paramètres: LKB:TD50(1)=68.59,n=0.09,m=0.09	15.10%	15.12%
Prévisions du modèle NTCP avec la correction α/β Paramètres: LKB:TD50(1)=70.93,n=0.08,m=0.09, α/β =7.17	8.93%	20.45%

Tableau 16 : Capacités de prédiction de la toxicité entre les modèles NTCP avec et et sans la correction α/β .

Ce tableau montre une différence significative entre les prévisions des modèles NTCP avec et sans correction. Le modèle NTCP classique permet de prévoir les taux de toxicité pour l'ensemble de la population de patients, mais ne reflète pas la différence d'efficacité biologique entre les différents fractionnements.

La figure suivante, représentant la moyenne des courbes DVH pour ces deux groupes de patients, illustre cette différence.

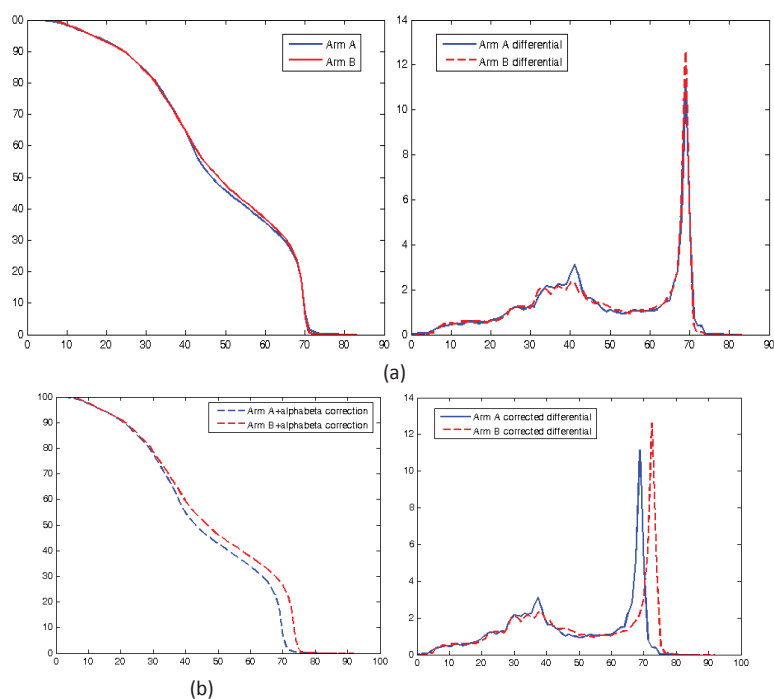


Fig. V.1 : Les histogrammes dose-volume avant (a) et après (b) la transformation dose physique vs biologique.

Cette figure montre l'HDV moyen en cumulatif (gauche) et différentiel (droite) pour le groupe A (en bleu) et le groupe B (en rouge). Les patients du groupe A et groupe B ont exactement la même dose totale (70Gy), de sorte que les histogrammes dose-volume physiques (a) sont quasi identiques. Cependant comme nous l'avons mentionné, les groupes A et B ont différents protocoles de fractionnement, par conséquent la dose biologique efficace doit être différente. La figure montre cette différence après correction par l'équation BED (dose biologique efficace). Finalement, ceci explique que le groupe B a un taux de toxicité plus élevé.

Chapitre VI. Conclusion

Ce travail de thèse est centré sur l'établissement de modèles prédictifs de toxicité radio-induite et de leur intérêt en cas de radiothérapie par modulation d'intensité.

Tout d'abord, six modèles NTCP ont été implémentés et leur paramètres identifiés pour la prédiction des toxicités rectale et vésicale tardives dans le cancer de la prostate (expérience clinique française). L'identification a été réalisée grâce à une cohorte de suivi de patients pour lesquels les événements de toxicité ont été reportés. L'occurrence de ces événements a été analysée pour des suivis de 2, 3, 4 et 5 années après le traitement. Ces travaux ont montré que les modèles LKB, Logit-EUD, Poisson-EUD, Källman et Schultheiss ont tous de bonnes capacités prédictives de la toxicité rectale tardive, et ce contrairement au modèle parallèle. Pour la toxicité vésicale, les six modèles présentent de bons résultats. Il a aussi été montré que l'échelle de toxicité utilisée a un impact fort sur l'identification des paramètres et qu'elle doit donc être indiquée explicitement pour cette phase d'identification mais aussi pour la mise en œuvre des modèles. Ce travail représente, à notre connaissance, la première étude comparant l'ensemble des six modèles et réalisant l'identification des paramètres pour différents délais de suivi, particulièrement concernant la toxicité vésicale.

Par ailleurs, le modèle LKB a été utilisé pour la prédiction de l'œsophagite aiguë en cas de radiothérapie du cancer bronchique non à petites cellules de patients de nationalité chinoise. Les paramètres des modèles apparaissent significativement différents de ceux proposés pour des populations occidentales, avec notamment un effet volume plus faible pour la population chinoise. Il s'agit, à notre connaissance, du premier travail établissant le modèle LKB pour la prédiction de l'œsophagite aiguë sur des patients chinois. Différents paramètres NTCP ont également été identifiés en cas d'association ou non d'une chimiothérapie à la radiothérapie.

Ensuite, le bénéfice tiré de l'incorporation du paramètre de dose équivalent uniforme (EUD) pour la planification inverse de la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) a été évalué. Nous avons proposé une méthode originale reposant sur la division du volume vésical en deux sous-parties et sur leur affectation de valeurs de paramètres différentes. L'évaluation de cette approche a montré une baisse significative de la dose dans les parois vésicale et rectale.

L'incorporation de plusieurs modèles biologiques dans le processus d'optimisation de l'IMRT a alors été réalisée. Des fonctions objectif ont été établies pour les différents facteurs biologiques comme le NTCP, l'EUD et le TCP. Les résultats dosimétriques obtenus montrent la supériorité de l'optimisation basée sur des facteurs biologiques sur celle reposant uniquement sur des facteurs physiques. En effet, l'incorporation des facteurs biologiques a permis d'optimiser l'utilisation de l'IMRT pour réduire la dose aux organes à risque. L'avenir de l'IMRT est donc une optimisation à la fois physique et biologique, dont le bénéfice clinique devrait être démontré prospectivement.

Enfin, les modèles NTCP classiques ont été utilisés en intégrant un paramètre radiobiologique supplémentaire, le rapport α/β . Ce rapport α/β a été identifié pour différents types de toxicité. Avec

ce nouveau paramètre, les modèles NTCP peuvent finalement être étendus à des patients traités suivant différents fractionnements, les traitements hypofractionnés étant de plus en plus utilisés.

1. Bentzen, S.M., et al., *Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project*. *Radiother Oncol*, 2005. **75**(3): p. 355-65.
2. Delaney, G., et al., *The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines*. *Cancer*, 2005. **104**(6): p. 1129-37.
3. Cheng, C.W. and I.J. Das, *Treatment plan evaluation using dose-volume histogram (DVH) and spatial dose-volume histogram (zDVH)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **43**(5): p. 1143-50.
4. Drzymala, R.E., et al., *Dose-volume histograms*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. **21**(1): p. 71-8.
5. Lichter, A.S. and R.K. Ten Haken, *Three-dimensional treatment planning and conformal radiation dose delivery*. *Important Adv Oncol*, 1995: p. 95-109.
6. Galvin, J.M., et al., *Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **58**(5): p. 1616-34.
7. Cox, J.D., *Fractionation: a paradigm for clinical research in radiation oncology*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987. **13**(9): p. 1271-81.
8. Cox, J.D., J. Stetz, and T.F. Pajak, *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. **31**(5): p. 1341-6.
9. *Late effects consensus conference: RTOG/EORTC*. *Radiother Oncol*, 1995. **35**(1): p. 5-7.
10. Rubin, P., et al., *RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. **31**(5): p. 1041-2.
11. Pavy, J.J., et al., *EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale*. *Radiother Oncol*, 1995. **35**(1): p. 11-5.
12. *LENT SOMA tables*. *Radiother Oncol*, 1995. **35**(1): p. 17-60.
13. *LENT SOMA scales for all anatomic sites*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. **31**(5): p. 1049-91.
14. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0*.
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
15. Anacak, Y., et al., *Late radiation effects to the rectum and bladder in gynecologic cancer patients: the comparison of LENT/SOMA and RTOG/EORTC late-effects scoring systems*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(5): p. 1107-12.
16. Hoeller, U., et al., *Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **55**(4): p. 1013-8.
17. Emami, B., et al., *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. **21**(1): p. 109-22.
18. Marks, L.B., et al., *Use of normal tissue complication probability models in the clinic*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(3 Suppl): p. S10-9.
19. Niemierko, A., *Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose*. *Med Phys*, 1997. **24**(1): p. 103-10.
20. Niemierko, A., *A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD) (Abstract)*. *Med Phys*, 1999. **26**: p. 1100.
21. Choi, B. and J.O. Deasy, *The generalized equivalent uniform dose function as a basis for intensity-modulated treatment planning*. *Phys Med Biol*, 2002. **47**(20): p. 3579-89.
22. Thieke, C., et al., *From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning*. *Med Phys*, 2003. **30**(9): p. 2332-9.
23. Ebert, M.A., *Viability of the EUD and TCP concepts as reliable dose indicators*. *Phys Med Biol*, 2000. **45**(2): p. 441-57.
24. Fleming, C., et al., *A method for the prediction of late organ-at-risk toxicity after radiotherapy of the prostate using equivalent uniform dose*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **80**(2): p. 608-13.

25. Ditschilo, A., et al., *The complication probability factor: a method for selection of radiation treatment plans*. Br J Radiol, 1978. **51**(605): p. 370-4.
26. Lyman, J.T. and A.B. Wolbarst, *Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987. **13**(1): p. 103-9.
27. Lyman, J.T., *Complication probability as assessed from dose-volume histograms*. Radiat Res Suppl, 1985. **8**: p. S13-9.
28. Kutcher, G.J. and C. Burman, *Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989. **16**(6): p. 1623-30.
29. Kutcher, G.J., C. Burman, and L. Brewster, *Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**: p. 137-146.
30. Lyman, J.T. and A.B. Wolbarst, *Optimization of radiation therapy, IV: A dose-volume histogram reduction algorithm*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989. **17**(2): p. 433-6.
31. Schultheiss, T.E., C.G. Orton, and R.A. Peck, *Models in radiotherapy: volume effects*. Med Phys, 1983. **10**(4): p. 410-5.
32. Kallman, P., A. Agren, and A. Brahme, *Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery*. Int J Radiat Biol, 1992. **62**(2): p. 249-62.
33. Wolbarst, A.B., L.M. Chin, and G.K. Svensson, *Optimization of radiation therapy: integral-response of a model biological system*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1982. **8**(10): p. 1761-9.
34. Niemierko, A. and M. Goitein, *Modeling of normal tissue response to radiation: the critical volume model*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **25**(1): p. 135-45.
35. Jackson, A., G.J. Kutcher, and E.D. Yorke, *Probability of radiation-induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation*. Med Phys, 1993. **20**(3): p. 613-25.
36. Munley, M.T., et al., *A neural network to predict symptomatic lung injury*. Phys Med Biol, 1999. **44**(9): p. 2241-9.
37. Thames, H.D., et al., *Cluster models of dose-volume effects*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **59**(5): p. 1491-504.
38. El Naqa, I., et al., *Multivariable modeling of radiotherapy outcomes, including dose-volume and clinical factors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(4): p. 1275-86.
39. Deasy, J.O. and I. El Naqa, *Image-based modeling of normal tissue complication probability for radiation therapy*. Cancer Treat Res, 2008. **139**: p. 215-56.
40. Valdagni, R., et al., *To bleed or not to bleed. A prediction based on individual gene profiling combined with dose-volume histogram shapes in prostate cancer patients undergoing three-dimensional conformal radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(5): p. 1431-40.
41. Acosta O, D.J., Cazoulat G, et al., *Atlas based segmentation and mapping of organs at risk from planning CT for the development of voxel-wise predictive models of toxicity in prostate radiotherapy* Lecture Notes in Computer Science, 2010. **6367/2010**: p. 42-51.
42. Hårdemark B, L.A., Rehbinder H, Loeff J, Robinson D, *P3IMRT. Biological optimisation and EUD*. Pinnacle white Paper, 2004.
43. Burman, C., et al., *Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**(1): p. 123-35.
44. Dale, E., D.R. Olsen, and S.D. Fossa, *Normal tissue complication probabilities correlated with late effects in the rectum after prostate conformal radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **43**(2): p. 385-91.
45. Liu, M., et al., *Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modeling of late rectal bleeding following external beam radiotherapy for prostate cancer: A Test of the QUANTEC-recommended NTCP model*. Acta Oncol, 2010. **49**(7): p. 1040-4.

46. Sohn, M., et al., *Incidence of late rectal bleeding in high-dose conformal radiotherapy of prostate cancer using equivalent uniform dose-based and dose-volume-based normal tissue complication probability models*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(4): p. 1066-73.
47. De Crevoisier, R., C. Fiorino, and B. Dubray, *Dosimetric factors predictive of late toxicity in prostate cancer radiotherapy*. Cancer Radiother, 2010. **14**(6-7): p. 460-8.
48. Beckendorf, V., et al., *70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **80**(4): p. 1056-63.
49. Albertsen, P.C., et al., *The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer*. J Urol, 1996. **156**(1): p. 127-32.
50. Partin, A.W., et al., *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update*. JAMA, 1997. **277**(18): p. 1445-51.
51. Bey, P., et al., *Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer-preliminary results*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **48**(2): p. 513-7.
52. Keall, P.J., et al., *The effect of dose calculation uncertainty on the evaluation of radiotherapy plans*. Med Phys, 2000. **27**(3): p. 478-84.
53. Chapet, O., et al., *Normal tissue complication probability modeling for acute esophagitis in patients treated with conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer*. Radiother Oncol, 2005. **77**(2): p. 176-81.
54. Rose, J., et al., *Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy*. Radiother Oncol, 2009. **91**(3): p. 282-7.
55. Chen, M., et al., *The impact of overall treatment time on outcomes in radiation therapy for non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2000. **28**(1): p. 11-9.
56. Cox, J.D., et al., *Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **27**(3): p. 493-8.
57. Koukourakis, M., et al., *The impact of overall treatment time on the results of radiotherapy for nonsmall cell lung carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **34**(2): p. 315-22.
58. Lee, S.P., et al., *Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and its clinical relevance*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **33**(2): p. 375-89.
59. Withers, H.R., H.D. Thames, Jr., and L.J. Peters, *A new isoeffect curve for change in dose per fraction*. Radiother Oncol, 1983. **1**(2): p. 187-91.
60. Wu, Q., et al., *Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(1): p. 224-35.
61. Dirscherl, T., J. Alvarez-Moret, and L. Bogner, *Advantage of biological over physical optimization in prostate cancer?* Z Med Phys, 2011.
62. Webb, S., *Optimisation of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing*. Phys Med Biol, 1989. **34**(10): p. 1349-70.
63. Deasy, J.O., *Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints*. Med Phys, 1997. **24**(7): p. 1157-61.
64. Bortfeld, T., *Optimized planning using physical objectives and constraints*. Semin Radiat Oncol, 1999. **9**(1): p. 20-34.
65. Cheung, M.R., et al., *Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(4): p. 1059-65.
66. Zelefsky, M.J., et al., *Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(4): p. 1124-9.

67. Kupelian, P.A., et al., *Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(5): p. 1424-30.
68. Karlsdottir, A., et al., *Late gastrointestinal morbidity after three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer fades with time in contrast to genitourinary morbidity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(5): p. 1478-86.
69. Cahlon, O., et al., *Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(2): p. 330-7.
70. Lips, I.M., et al., *High-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using daily fiducial marker-based position verification: acute and late toxicity in 331 patients*. Radiat Oncol, 2008. **3**: p. 15.
71. Al-Ansari, N., et al., *Analysis of the effect of intestinal resection on rat ileal bile Acid transporter expression and on bile Acid and cholesterol homeostasis*. Pediatr Res, 2002. **52**(2): p. 286-91.
72. Sanda, M.G., et al., *Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors*. N Engl J Med, 2008. **358**(12): p. 1250-61.
73. Marks, L.B., et al., *The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(5): p. 1257-80.
74. Harsolia, A., et al., *Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal radiotherapy: dose-volume analysis of a phase II dose-escalation study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **69**(4): p. 1100-9.
75. Wu, Q., et al., *Intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-guided dose-volume objectives*. Phys Med Biol, 2003. **48**(3): p. 279-91.
76. Mohan, R., et al., *Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments*. Med Phys, 1992. **19**(4): p. 933-44.
77. Wang, X.H., et al., *Optimization of intensity-modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices*. Radiother Oncol, 1995. **37**(2): p. 140-52.
78. Hristov, D.H. and B.G. Fallone, *A continuous penalty function method for inverse treatment planning*. Med Phys, 1998. **25**(2): p. 208-23.
79. Stavrev, P., et al., *Inverse treatment planning by physically constrained minimization of a biological objective function*. Med Phys, 2003. **30**(11): p. 2948-58.
80. Romeijn, H.E., J.F. Dempsey, and J.G. Li, *A unifying framework for multi-criteria fluence map optimization models*. Phys Med Biol, 2004. **49**(10): p. 1991-2013.
81. Hoffmann, A.L., et al., *Convex reformulation of biologically-based multi-criteria intensity-modulated radiation therapy optimization including fractionation effects*. Phys Med Biol, 2008. **53**(22): p. 6345-62.
82. Lopez-Luna, J., et al., *Fractionation and availability of heavy metals in tannery sludge-amended soil and toxicity assessment on the fully-grown Phaseolus vulgaris cultivars*. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng, 2012. **47**(3): p. 405-19.
83. Wennberg, B.M., et al., *NTCP modelling of lung toxicity after SBRT comparing the universal survival curve and the linear quadratic model for fractionation correction*. Acta Oncol, 2011. **50**(4): p. 518-27.
84. Li, L.Z., et al., *Toxicity of zinc oxide nanoparticles in the earthworm, Eisenia fetida and subcellular fractionation of Zn*. Environ Int, 2011. **37**(6): p. 1098-104.
85. Jereczek-Fossa, B.A., et al., *Acute toxicity of image-guided hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: nonrandomized comparison with conventional fractionation*. Urol Oncol, 2011. **29**(5): p. 523-32.
86. Hartley, A., et al., *Correlation of currently used radiobiological parameters with local control and acute and late mucosal toxicity in randomised studies of altered fractionation for locally advanced head and neck cancer*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2011. **23**(1): p. 29-33.
87. Duncan, K.E., et al., *Effect of size fractionation on the toxicity of amosite and Libby amphibole asbestos*. Toxicol Sci, 2010. **118**(2): p. 420-34.

88. Fernandez, M.P., et al., *Toxicity identification fractionation of environmental estrogens in waste water and sludge using gas and liquid chromatography coupled to mass spectrometry and recombinant yeast assay*. Anal Bioanal Chem, 2009. **393**(3): p. 957-68.
89. Brenner, D.J., *Fractionation and late rectal toxicity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(4): p. 1013-5.
90. Marzi, S., et al., *Modeling of alpha/beta for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer*. J Exp Clin Cancer Res, 2009. **28**: p. 117.
91. Tucker, S.L., et al., *Estimation of alpha/beta for late rectal toxicity based on RTOG 94-06*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(2): p. 600-5.

Publications

Revues :

- [1] **Zhu J**, Liu M, Yin Y, Bai T. The beam setup characteristics of intensity modulated radiotherapy of pancreatic carcinoma, Chin J Radiat Oncol, 2010, 19(3): 266-267.
(In Chinese language)
- [2] Zhu J, Liu M, Luo L. Technique of image spatial extendibility for cone-beam CT on medical linear accelerator. Journal of Southeast University (Natural Science Edition), 2010, 40(1):80-83.
(EI cited journal, In Chinese language)
- [3] Zhu J, Zhang ZC, Li BS, Liu M, Yin Y, Yu JM, Luo LM, Shu HZ, De Crevoisier R. Analysis of acute radiation-induced esophagitis in non-small-cell lung cancer patients using the Lyman NTCP model. Radiother Oncol 2010; 97(3):449-454.
(SCI cited journal, IF: 5.58, cited by other papers: 6 times)
- [4] Zi-cheng Zhang, Jin Xu, Bao-sheng Li, Tao Zhou, Jie Lu, Zhong-tang Wang, Hong-sheng Li, Ong-fu Sun, Jian Zhu, Jin-ming Yu. Clinical and dosimetric risk factors of aute esophagitis in patients treated with 3-dimensional conformal radiotherapy for non–small-cell lung cancer. American Journal of Clinical Oncology 2010; 33(3):271-275.
(SCI cited journal, IF: 2.21, cited by other papers: 5 times)
- [5] Hong-Sheng Li, Ling-Ling Kong, Jian Zhang, Bao-Sheng Li, Jin-Hu Chen, Jian Zhu, Tong-Hai Liu, Yong Yin. Evaluation of the geometric accuracy of anatomic landmarks as surrogates for intrapulmonary tumors in image-guided radiotherapy. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2012; 13:1-6.
(SCI cited journal, IF: 0.659)
- [6] Zhang P, Zhu J, Li Y, Shu H. Improved algorithm of multileaf collimator field segmentation. Journal of Southeast University (Natural Science Edition), 2012, 42(5):875-879.
(EI cited journal, In Chinese language)
- [7] Li H, Li B, Zhu J, Yu N, Hu H. Analysis of online cone beam CT images for nasopharyngeal carcinoma to define appropriate CTV-to-PTV margins. Chin J Cancer Prev Treat, 2009, 16(2):129-131.
(In Chinese language)
- [8] Li H, Li B, Zhu J, Li X. Primary study of an offline dose compensation technique in a repeatable cyclic way to compensate for uncertaintie s after online correction with CBCT for NSCLC. Chin J Cancer Prev Treat, 2009, 16(3):210-212.
(In Chinese language)
- [9] Chen Z, Ji C, Zhao F, Li W, Zhu J. Design of universal bed board by immobilizing for multi-mode medical images fusion. Chinese Medical Equipment Journal, 2009, 30(6):51-52.
(In Chinese language)
- [10] Chen Z, Li W, Liu L, Zhu J, Liang W. The manufacture and clinical application of vitro control point module in CT and MRI image fusion. J Chin Clin Med Imaging, 2009, 20(5):379-380.
(In Chinese language)

Conférences internationales :

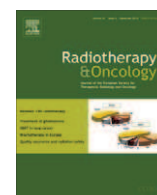
- [11] **Jian Zhu**, Min Liu, Yong Yin. A new solution method for enlarging the reconstruct width of the IGRT used cone-beam CT by image concatenating. IFMBE Proceedings, 2009, Volume 25/5, 161, DOI: 10.1007/978-3-642-03904-1_45. (World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany)
(ISTP cited journal, cited by other papers: 1 time)
- [12] **Jian Zhu**, Min Liu, Yong Yin. The investigation of dosimetric reduction on organs at risk in nasopharyngeal carcinoma for static IMRT planning. IFMBE Proceedings, 2009, Volume 25/1, 539, DOI: 10.1007/978-3-642-03474-9_151. (World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany)
(ISTP cited journal)
- [13] **Jian Zhu**, Min Liu, Yong Yin, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy Planning Characteristics of Celiac Deep-Seated Tumor. Medical Physics / Volume 37 / Issue 6 / (FIFTY-SECOND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE / THERAPY GENERAL POSTER DISCUSSION: EXHIBIT HALL) Med. Phys, 2010; 37(6), P3225; doi:10.1118/1.3468567 (2 pages)
(SCI cited journal, IF: 2.83)
- [14] **J Zhu**, A Simon, JD Ospina, E Le Prise, A Bossi, C Chira, K Gnep, V Beckendorf, V Polet and R De Crevoisier. 7007 POSTER DISCUSSION Predictive Models of Bladder Toxicity in Prostate Cancer Radiotherapy. Eur J Cancer 2011, 47:S486, DOI: 10.1016/S0959-8049(11)71958-X.
(SCI cited journal, IF: 5.536)
- [15] R De Crevoisier, **J Zhu**, JD Ospina, E Le Pris , A Bossi, T Messai, K Gnep, V Beckendorf, F Polet and A Simon. 7006 POSTER DISCUSSION Predictive Models of Rectum Toxicity in Prostate Cancer Radiotherapy. Eur J Cancer 47():S485-S486 (2011). DOI: 10.1016/S0959-8049(11)71957-8
(SCI cited journal, IF: 5.536)
- [16] G.Drean, O.Acosta, J.J.Beilanger, A.Simon, G.Cazoulat, J.D.Ospina, **J.Zhu**, P.Haigron, R.De Crevoisier. 2034 POSTER Evaluation of Two Registration Strategies for Inter-patient Dose Mapping in Prostate Radiotherapy. Eur J Cancer, vol.47, S198-S198, 2011. DOI: 10.1016/S0959-8049(11)70992-3
(SCI cited journal, IF: 5.536)
- [17] K Gnep, **J Zhu**, C Chira, T Messai, A Bossi, V Beckendorf, E Le Pris , A Simon, J-D Ospina Arango and R de Crevoisier. Identification et comparaison de modèles prédictifs de toxicité rectale et vésicale en cas d'irradiation prostatique. Cancer Radiother 15(6-7):565 (2011). DOI: 10.1016/j.canrad.2011.07.015.
(SCI cited journal, IF: 1.488)

Extraits des publications



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

Lung cancer radiotherapy

Analysis of acute radiation-induced esophagitis in non-small-cell lung cancer patients using the Lyman NTCP model

Jian Zhu^{a,b,1}, Zi-Cheng Zhang^{c,1}, Bao-Sheng Li^{a,c,*}, Min Liu^d, Yong Yin^b, Jin-Ming Yu^c, Li-Min Luo^a, Hua-Zhong Shu^a, Renaud De Crevoisier^e^a Laboratory of Image Science and Technology, Southeast University, Nanjing, PR China; ^b Department of Radiation Physics; ^c Department of Radiation Oncology; and ^d Department of Clinical Laboratory, Shandong Cancer Hospital and Institute, Jinan, PR China; ^e Radiation Department, Centre Eugène-Marquis, Rennes, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 February 2010
Received in revised form 22 September 2010

Accepted 26 September 2010

Available online 8 November 2010

Keywords:

Acute radiation-induced esophagitis
Radiation toxicity
Non-small cell lung cancer
Normal tissue complication probability
Lyman model

ABSTRACT

Purpose: To analyze acute esophagitis (AE) in a Chinese population receiving 3D conformal radiotherapy (3DCRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC), combined or not with chemotherapy (CT), using the Lyman–Kutcher–Burman (LKB) normal tissue complication probability (NTCP) model.**Materials and methods:** 157 Chinese patients (pts) presented with NSCLC received 3DCRT: alone (34 pts) or combined with sequential CT (59 pts) (group 1) or with concomitant CT (64 pts) (group 2). Parameters (TD_{50} , n , and m) of the LKB NTCP model predicting for > grade 2 AE (RTOG grading) were identified using maximum likelihood analysis. Univariate and multivariate analyses using a binary regression logistic model were performed to identify patient, tumor and dosimetric predictors of AE.**Results:** Grade 2 or 3 AE occurred in 24% and 52% of pts in group 1 and 2, respectively ($p < 0.001$). For the 93 group 1 pts, the fitted LKB model parameters were: $m = 0.15$, $n = 0.29$ and $TD_{50} = 46$ Gy. For the 64 group 2 pts, the parameters were: $m = 0.42$, $n = 0.09$ and $TD_{50} = 36$ Gy. In multivariate analysis, the only significant predictors of AE were: NTCP ($p < 0.001$) and V_{50} , as continuous variable ($RR = 1.03$, $p = 0.03$) or being more than a threshold value of 11% ($RR = 3.6$, $p = 0.009$).**Conclusions:** A LKB NTCP model has been established to predict AE in a Chinese population, receiving thoracic RT, alone or combined with CT. The parameters of the models appear slightly different than the previous one described in Western countries, with a lower volume effect for Chinese patients.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 97 (2010) 449–454

Acute radiation-induced esophagitis (AE) is a dose-limiting complication for lung cancer irradiation. The major clinical features of AE include dysphagia, odynophagia, and substernal pain [1]. Indeed, several studies show that the interruption of treatment due to AE and, therefore, prolonged treatment duration decreased survival of patients irradiated for lung cancer [2–4]. In this context, the prevention of severe AE may have a direct impact on tumor control and survival. The prediction of such AE toxicity appears crucial.

There are very few data allowing predicting AE in case of thoracic irradiation, combined or not with chemotherapy (CT), mainly in Asia where genetic and/or environmental factors may also affect this toxicity. Our recent preliminary analysis shows that concurrent chemo-radiotherapy (CRT), lymphatic status and V_{55} (the relative percentage of esophageal volume receiving ≥ 55 Gy) were strong predictors of grade 2 or worse AE in NSCLC [5]. A number of models have historically been used for estimating the

dose–volume dependence of normal tissue toxicity in three-dimensional radiotherapy (RT) [6–8]. The Lyman model assumes a sigmoid relationship between the dose of a uniform radiation in a sub-volume of the organ at risk and the risk of a complication occurring [7]. The Kutcher–Burman (KB) transformation allows reducing the dose–volume histogram (DVH) in an effective volume (V_{eff}) in order to use the Lyman normal tissue complication probability (NTCP) model [9]. If the NTCP model has been widely tested in clinic, the ability of such model to predict toxicity has been nevertheless relatively disappointing, probably because of the poor quality of the data used to estimate the parameters. However, relationship between dose–volume histogram (DVH) and toxicity has been much better established in the last few years, making more efficient NTCP models in their toxicity prediction [10]. This is explained in particular by a more rigorous methodology for reporting the side effects and for the delineation of the organs at risk and also by the development of sophisticated radiotherapy techniques. Literature describing the dose–volume effects relationship for normal tissues has become more abundant, as illustrated by the “Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic” (QUANTEC) [11] and recent literature reviews [12].

* Corresponding author at: Laboratory of Image Science and Technology, Southeast University, Nanjing 210096, Jiangsu Province, PR China.

E-mail address: baoshli@yahoo.com (B.-S. Li).

¹ These authors have contributed equally to this work.

The purpose of this study was to use the Lyman–Kutcher–Burman (LKB) NTCP normal to predict AE in Chinese patients receiving three-dimensional conformal radiotherapy, combined or not with CT, for non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods

Patient characteristics

The study included 157 patients having received 3D conformal radiotherapy for NSCLC in the Radiation Department of the Shandong Cancer Hospital and Institute between January 2002 and September 2006. Ethics committee approval was obtained and all patients were given informed consent according to the current revision of the Helsinki Declaration. The data were retrospectively collected and analyzed. Patient and tumor characteristics are summarized in Table 1.

Treatment

The treatment consisted of RT, combined or not with chemotherapy: RT alone for 34 patients (22%), sequential chemo-radiotherapy (sequential CRT) for 59 patients (37%), concurrent chemo-radiotherapy (CRT) for 11 patients (7%) and both sequential and concurrent CRT for 53 patients (34%). Group 1 corresponds to the 93 patients who did not receive concomitant CRT and group 2 to the 64 patients who received concomitant CRT. Chemotherapy regimens for patients treated with concurrent CRT are presented in Table 2.

All the 157 patients underwent 3D-conformal radiotherapy. Vacuum bags were used to improve reproducibility during daily treatments. Five millimeter thick CT scan slices were obtained from the lower end of the cricoid cartilage to the lower edge of the liver. The CT images were directly transmitted to the 3D planning system (Pinnacle³ Treatment Planning System, Philips Medical Systems). Gross tumor volume (GTV) encompassed all detectable tumors, including primary mass and metastatic regional lymph nodes observed on CT scans. Planning target volume (PTV) included GTV and 5–15 mm margins for lymph nodes, 10–20 mm for primary tumor. The prescription dose had to cover at least 95% of the PTV volume. Dose distribution was calculated with tissue heterogeneity correction. Radiotherapy was delivered with linear accelerators using 6-MV or 15-MV X-rays. Treatment techniques typically included anterior-posterior beams followed by oblique beams excluding the spinal cord. Most plans employed 4–6 fields. Active Breathing Coordinator (ABC) technique was used for 36 patients (23%). Electronic Portal Imaging Device (EPID) was

used for 65 patients (41%) to verify and correct the set-up of the patient, using large orthogonal fields (18 cm × 18 cm) with 18 monitor units. For 22 patients (14%), Cone-beam CT (CBCT) images were used to correct setup position before the first three treatments and once a week after that.

Two RT fractionations were used. RT was delivered either by a standard fractionation (1.8–2 Gy/fraction; 5 fractions/week) for 129 patients (82%), including 80 patients (51%) receiving sequential CRT and 49 patients (31%) concurrent CRT or by a Late-course hyperfractionation (LHFRT) was used for the other 28 patients, including 13 patients (8%) receiving sequential CRT and 15 patients (10%) concurrent CRT. In the conventional fractionation scheme group, fractional doses were: 1.8 Gy for 15 patients, 1.9 Gy for 10 patients and 2.0 Gy for 104 patients. In the LHFRT group, patients experienced a treatment course of 36–40 Gy in 20 fractions in 4 weeks. This sequence was followed by a b.i.d. RT (2 daily fractions of 1.2 Gy, 5 days a week, with a 6-h minimal interval between 2 fractions). The median total tumor dose was 61 Gy, ranging from 40 to 76.5 Gy.

Esophagus DVH parameters

The same physician contoured the external wall of esophagus, from the inferior border of the cricoid cartilage to the gastroesophageal junction. Normal esophagus DVHs were obtained for all 157 patients. When fractionation was different from 2 Gy/fraction, the physical dose was converted into biologic effective dose (BED) using the linear-quadratic (LQ) cell survival model, with a α/β ratio of 10 Gy [13,14]. The median BED to the PTV was, therefore, 73.5 Gy, ranging from 45.7 to 89.3 Gy.

Because uniform dose–volume distributions are required in the Lyman NTCP model, the Kutcher and Burman DVH reduction scheme was used [9]. The non-uniform DVH was reduced for each patient to a uniform one with an effective volume (V_{eff}) and a dose equal to the maximum dose to the organ. V_{eff} corresponded, therefore, to the esophagus volume, which, if irradiated uniformly to the maximum dose, would be associated with the same complication probability than the non-uniform actually delivered dose.

Scoring of acute radiation-induced esophagitis (AE)

The patients were examined once a week by the radiation oncologist during their radiation treatment. At baseline and during the irradiation treatment, the patient's weight was measured weekly. After completion of radiotherapy, patients were followed every month for the first 3 months and every 3 months thereafter. AE, assessed by a review of the referring physicians' notes, was graded using the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment (EORTC) of Cancer toxicity grading scale (Table 3).

Lyman NTCP model

Data were fit to the empiric Lyman NTCP model which describes the probability of a complication after uniform radiation of a fractional volume of normal tissue (v) to a dose (D), assuming a sigmoid dose–response relationship, as follows [15]:

$$NTCP = \Phi(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp\left(-\frac{x^2}{2}\right) dx$$

where

$$t = (D - TD_{50}(v)) / (m \cdot TD_{50}(v))$$

$TD_{50}(v)$ represents the tolerances doses associated with a 50% risk of complications for a uniform partial esophageal irradiation.

Table 1
Patient and tumor characteristics.

Characteristics	Number of patients $n = 157$ (%)
<i>Gender</i>	
Male	123 (78)
Female	34 (22)
Age (median, range)	61 years (26–78)
Karnofsky Performance score (median, range)	90% (60–100)
<i>Histology</i>	
Squamous cell carcinoma	92 (59)
Adenocarcinoma	60 (38)
Adeno-squamous carcinoma	5 (3)
<i>Stage</i>	
I	17 (11)
II	8 (5)
IIIA	59 (38)
IIIB	55 (35)
IV	18 (11)

$TD_{50}(v)$ is related to the whole esophagus ($v = 1$) tolerance through the power law relationship:

$$TD_{50}(v) = TD_{50}(1)v^{-n}$$

$TD_{50}(1)$ represents the tolerance of the whole organ to irradiation, m characterizes the steepness of the dose response at $TD_{50}(1)$, and n represents the volume effect, which relates the tolerance doses of a uniform whole organ irradiation to a uniform partial organ irradiation. When n is near 1, the volume effect is large and when it is near 0, the volume effect is small.

Normal esophageal DVH and the occurrence or lack of occurrence of AE from the 157 patients comprised the input data for the determination of the LKB model parameters, using a maximal likelihood analysis. The NTCP model parameters $TD_{50}(1)$, m and n were adjusted to maximize the probability of predicting complications for those patients who experienced complications and minimize the probability of predicting no complications for those patients who were complication free.

For each patient i , let the vectors d_i and v_i be the normalized dose–volume histogram, when the components of v_i summed to 1 and the components of d_i were divided by the uniform dose D_i , so that the largest component of d_i equals, or is very close to 1. Let the components of d_i and v_i be d_{ij} and v_{ij} , respectively, where “ j ” represents the number of dose–volume bins for each patient’s DVH (range of j approximately 50–150). Let $R_i = 1$ if the patient i experienced AE and $R_i = 0$ otherwise. Using the LKB NTCP model, the effective volume (V_{eff}) of the esophagus is

$$V_{eff} = \sum_j v_{ij} d_{ij}^{1/n}$$

where n represents the volume effect parameter relating the tolerance dose of uniform whole organ irradiation to uniform partial organ irradiation [16]. The dose associated with a 50% risk of complication (D_{50i}), related to V_{eff} for patient i is then as follows:

$$D_{50i} = TD_{50}(1) \cdot V_{effi}^{-n}$$

A probit model was assumed for the probability of AE of patient i :

$$p_i = p_i(m, n, TD_{50}(1); D_i, d_i, v_i) = \Phi\left(\frac{D_i - D_{50i}}{m \cdot D_{50i}}\right)$$

The log-likelihood for the entire data set,

$$L(m, n, TD_{50}(1)) = \sum_i (\log(p_i)^{R_i} + \log(1 - p_i)^{1-R_i})$$

was then maximized over all feasible values of $TD_{50}(1)$, m and n using Quasi-Newton and line-search algorithm implemented in Matlab software (The MathWorks, Inc.) [17].

The uncertainty in the fitted parameters was assessed by the profile likelihood method. We varied each parameter separately around its optimum value and determined the lower and upper bound value of the parameter at which the natural log of the likelihood function dropped by 3.84/2. The parameter value was varied while the likelihood function was maximized with the two other parameters. The value of 3.84 corresponds to a confidence level of 95% with 1 degree of freedom for a χ^2 distribution [18]. To study the goodness of NTCP fit, χ^2 and p values were calculated. The deviance of a given set of parameters has an approximate χ^2 distribution, where values closer to 0 indicate a significant lack of fit. [16]. Function “lillietest” from software “Matlab” was also used to test the goodness of fit to a normal distribution.

Because our preliminary multivariate analysis showed that concurrent CRT was a strong predictor of grade 2 or worse AE [5], the patients were divided into two groups, having received (group 2) or not concurrent CRT (group 1), to identify the parameters (TD_{50} , n , and m) of the LKB NTCP model.

Univariate and multivariate analyses

Patients experiencing grade 2 or higher esophagitis were counted as events. Patient and tumor analyzed parameters were: age, gender, Karnofsky Performance score, T stage and localization of the tumor (right, left, mediastinum). Therapeutic factors analyzed included: chemotherapy given either sequentially or concomitantly to radiotherapy, total dose of radiotherapy, fractionation (LHFRT), esophagus maximum dose, mean dose, V_{15} – V_{60} (for the percentage of esophageal volumes receiving ≥ 15 to ≥ 60 Gy), and the NTCP values.

When studying the univariate association between AE and several clinical or therapeutic factors, a χ^2 test was used to compare the frequencies. A Mann–Whitney U test and univariate binary logistic regression were used to analyze the impact of continuous variables on this toxicity. Multivariate analysis was performed using the forward stepwise procedure of the binary logistic regression model containing all statistically significant variables in univariate analysis ($p \leq 0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curves have been used to identify discriminate threshold.

Results

Among the 157 patients, 35 patients (22%) developed Grade 2 AE and 20 patients (13%) grade 3 AE. No grade 4 or 5 AE were, therefore, observed. Grade 2 or 3 AE was reported in 24% of group 1 patients (receiving RT alone or sequential CRT) and in 52% of group 2 patients (RT combined with concomitant chemotherapy).

Using the maximum likelihood method, significant LKB NTCP model parameters predicting for \geq grade 2 AE have been identified for each group of treatment, receiving (group 2) or not (group 1) concurrent CRT. They are shown in Table 4. The NTCP curves of the two groups of treatment are presented in Fig. 1. NTCP values for the group 2 patients were strongly increased by concurrent CRT. Fig. 2 represents the predicted and observed NTCP values for AE in the 93 group 1 patients (who did not receive concomitant CRT), using the identified LKB NTCP model parameters ($m = 0.15$, $n = 0.29$, $TD_{50} = 46$ Gy and $V_{eff} = 0.24$). Seven observation points were calculated from patients grouped with different dose thresholds and distributed around the NTCP curve. Both the two methods (χ^2 and “lillietest” function) to estimate results indicated that these 7 observations followed normal distribution and the fitted parameters described the NTCP results ($\chi^2 = 5.61$ and $p < 0.1$).

Univariate analysis shows a significant impact of the following parameters on grade 2 or 3 AE: chemotherapy (given either concomitantly or sequentially), late-course hyperfractionation, mean and maximum dose in the esophagus, V_{15} , V_{20} , V_{25} , V_{30} , ..., V_{60} and NTCP values (Table 5). Using a ROC analysis, V_{50} being $<$ or $\geq 11\%$ increased dramatically the risk of toxicity (RR = 8.1 (95% CI: 3.5–18.8), $p < 0.001$). In multivariate analysis, the only significant factors of AE were: NTCP ($p < 0.001$) and V_{50} , as continuous variable (RR = 1.03 (95% CI: 1.01–1.6), $p = 0.035$) or being more than a threshold value of 11% as (RR = 3.6 (95% CI: 1.4–9.6), $p = 0.009$).

Discussion

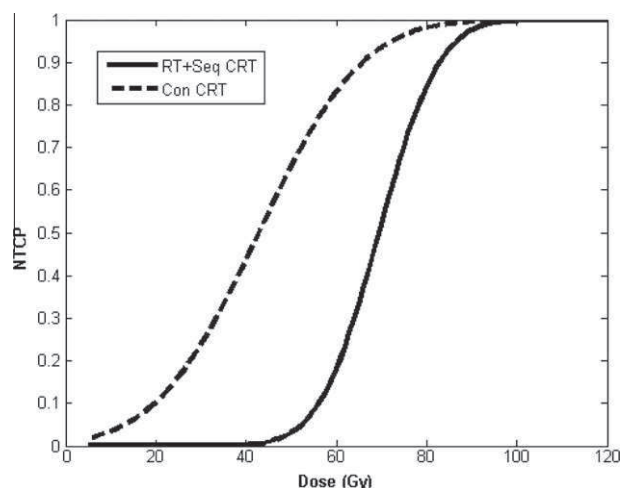
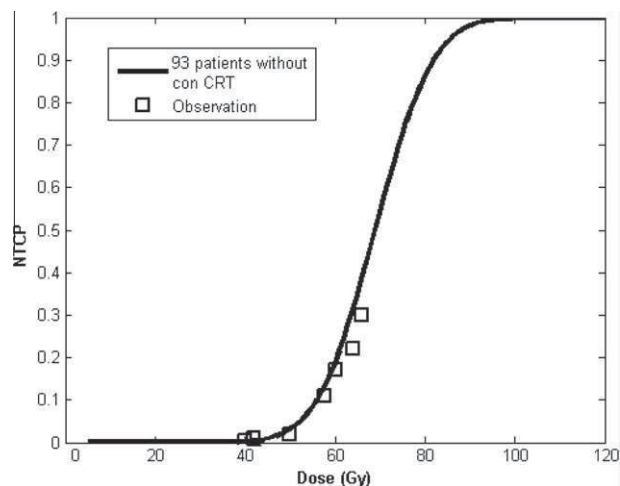
Radiotherapy is an important part of the comprehensive therapy of NSCLC. A meta-analysis reported that 64% of all NSCLC cases require radiotherapy, with 46% as their initial treatment [19]. AE is a common dose-limiting complication in lung cancer radiotherapy. Therefore, prediction of AE is an issue at the treatment planning time to limit treatment interruption and therefore improve local control. DVH and NTCP models have been therefore tested in this objective. However, uncertainties are presented in NTCP models and some authors have challenged their utility [20]. Thus, clinical

Table 4

Estimation of the LKB model parameters by treatment group (RT with or without concurrent CT) for acute esophagitis.

Treatment group	Total nb of patients	Nb of patients experienced \geq grade 2 AE (%)	m (95% CI)	n (95% CI)	TD ₅₀ (Gy) (95% CI)
RT without concomitant CT (group 1)	93	22 (24)	0.15 (0.08–0.32)	0.29 (0.20–0.41)	46 (42–50)
RT with concomitant CT (group 2)	64	33 (52)	0.42 (0.36–0.56)	0.09 (0.07–0.63)	36 (34–56)

LKB model: Lyman Kutcher and Burman model, nb: number, RT: radiotherapy, CT: chemotherapy, AE: acute radiation-induced esophagitis (RTOG).

**Fig. 1.** NTCP curves of two treatment groups of patients (receiving or not concomitant chemo-radiotherapy) for acute esophagitis. NTCP: normal tissue complication probability model; RT: 3D conformal radiotherapy only; Seq CRT: sequential chemo-radiotherapy; Con CRT: concurrent chemo-radiotherapy.**Fig. 2.** Predicted and observed NTCP for acute esophagitis in the group 2 (no concomitant chemo-radiotherapy) with the following LKB model parameters: $m = 0.15$, $n = 0.29$, $TD_{50} = 46$ Gy and $V_{eff} = 0.24$. NTCP: normal tissue complication probability model; LKB model: Lyman Kutcher and Burman model, con CRT: concurrent chemo-radiotherapy.**Table 5**

Prognostic value of therapeutic factors associated with acute esophagitis (AE) in univariate analysis.

Parameters		$E < \text{grade 2}$	$AE \geq \text{grade 2}$	p value
Sequential CRT ^a	No	36	10	0.025
	Yes	66	45	
Concurrent CRT ^a	No	71	22	<0.001
	Yes	31	33	
LHFRT ^a	No	90	39	0.007
	Yes	12	16	
Total dose (Gy) (mean, SD)		59.9 \pm 8.2	61.8 \pm 5.9	0.169
D_{max} (Gy) (mean, SD)		54.2 \pm 18.2	66.3 \pm 10.7	0.001
D_{mean} (Gy) (mean, SD)		18.0 \pm 11.6	27.1 \pm 11.8	0.001
V_{15}		39.7 \pm 22.0	52.6 \pm 18.1	0.001
V_{20}		34.2 \pm 21.6	48.4 \pm 19.0	<0.001
V_{25}		29.0 \pm 21.2	44.2 \pm 19.5	<0.001
V_{30}		25.1 \pm 20.9	41.5 \pm 20.1	<0.001
V_{35}		22.3 \pm 20.4	38.7 \pm 20.0	<0.001
V_{40}		19.7 \pm 19.0	36.1 \pm 19.8	<0.001
V_{45}		16.3 \pm 17.9	33.3 \pm 20.2	<0.001
V_{50}		14.4 \pm 17.0	30.8 \pm 19.9	<0.001
V_{55}		12.0 \pm 15.7	27.7 \pm 19.0	<0.001
V_{60}		9.0 \pm 13.8	21.5 \pm 16.3	<0.001
NTCP (mean, standard deviation)		0.29 \pm 0.29	0.71 \pm 0.23	<0.001

LHFRT: Late-course hyperfractionation, V_x : corresponds to the mean value of the volume of esophagus (in%) receiving more than a given "x" dose \pm standard deviation.^a Number of patients.

allows comparing different radiation planning for a given patient and chose therefore the most appropriate patient to minimize AE. In addition, NTCP model can also be used at the inverse optimization step in case of intensity modulated RT (IMRT).

We confirmed the results of our preliminary study demonstrating that concurrent CRT increases dramatically (by >100%) the risk \geq grade 2 AE [5]. This result has also been reported in several other studies [21–28]. Based on this finding, we divided our series of 157 patients into two groups and fitted their NTCP model parameters, respectively. Fig. 1 shows that concurrent CRT provides much more AE risk than that without concurrent CRT reflecting the proper toxicity and the radio-sensitization effect of such drugs on esophageal mucosa. For patients without concurrent CRT, almost no AE appears when dose \leq 40 Gy is distributed uniformly on esophagus. However, for the group with concurrent CRT, AE appears at a low dose of radiotherapy. Rodriguez et al. also reported that lung cancer patients receiving concurrent CRT experienced esophagitis grade 2 after only a total dose of 20 Gy [29]. Several studies have shown that concurrent hyperfractionated CRT increases the incidence of AE. Bradley et al. reported a rate of 34% of \geq grade 3 with concurrent hyperfractionated CRT [22]. This rate was only 6% for patients treated with induction chemotherapy and standard RT and only 1.3% in patients receiving concurrent CRT and sequential CRT. The three-arm phase RTOG 94-10 III trial addressed both the critical issue of chemo-radiation sequencing and hyperfractionation in non-operable advanced NSCLC. The incidence of grade 3 to 4 esophageal toxicity was significantly higher in both concurrent once-daily (25%) and hyperfractionated (47%) arms, compared with the sequential arm (4%) [30].

studies are strongly needed to confirm the ability of NTCP model to predict toxicity. In this study, we were able to identify parameters of the NTCP model predicting AE in 3DCRT for NSCLC. If the univariate analysis shows a high number of significant dosimetric predictors of toxicity, NTCP values and V_{50} remain the only significant predicting factors of this toxicity, demonstrating the interest of the NTCP model. Indeed, the use of this model in our daily practice

The primary objective of the present study was to evaluate the ability of the LKB NTCP model to describe radiation-induced acute esophagitis following lung tumor irradiation, by determining updated model parameters. To our knowledge, this is the first study providing specific values of the parameters m , n , TD_{50} for AE in Chinese population ($m = 0.15$, $n = 0.29$, $TD_{50} = 46$ Gy). Fig. 3 allows the comparison from the literature of different NTCP for AE in case of radiotherapy alone or combined with sequential CT: the original LKB model estimated by Burman et al. from the US in 1991 ($m = 0.11$, $n = 0.06$, $TD_{50} = 68$ Gy) [31], the model estimated by Belderbos et al. from Netherland in 2005 ($m = 0.36$, $n = 0.69$, $TD_{50} = 47$ Gy) [21], the model estimated by Chapet et al. from the US in 2005 ($m = 0.32$, $n = 0.44$, $TD_{50} = 51$ Gy) [32] and finally our model. The solid curve representing our model has almost the same sigmoid aspect as Burman's curve. Most complications of these two groups appeared at 45–95 Gy. However, Burman curve lies entirely to the right of the solid one likely, because Burman reported parameters for clinical structure/perforation, which constitutes a grade 4 event according to the RTOG scale.

The value of ' m ' found in the current study ($=0.15$) for AE is lower than the values found by Belderbos et al. ($=0.36$) and Chapet et al. ($=0.32$). Following the definition of " m ", complications in our current study could be expected to appear in a relatively narrow range of dose around TD_{50} (or alternately, that the distribution of complications versus dose for uniform partial volume esophagus irradiation in a population of patients would have a narrow spread). Our clinical experience also shows that chemotherapy often induces the complications that appear concentrically at a narrow prescription dose area.

The low value " n " ($=0.06$) found by Burman indicates a serial tissue model for late esophagitis. The " n " value of 0.29 obtained in our series indicates a stronger volume effect for acute esophagitis than for late esophageal toxicity. However, the " n " value calculated for acute esophagitis by Belderbos et al. ($=0.69$) and Chapet et al. ($=0.44$) appears even superior to our value. Moreover, the results presented either in Table 6 of our previous publication [5] or found in this paper demonstrate that the volume of esophagus irradiated in the 40–60 Gy dose range was significantly larger for patients experiencing higher grade acute esophageal complications (grade 2–3 vs. grade 0–1). It is also interesting to note that the same difference was found by Chapet et al., however much smaller [32]. These results suggest a lower volume effect for Chinese patients. According to this conclusion, radiation oncology physician and physicist in China, or even in Asia, may pay attention to high doses on small esophageal volumes or even hot spots for patients with NSCLC.

The " TD_{50} " value for acute esophagitis in the current study ($=46$ Gy) appears relatively comparable with the other values published by Belderbos et al. ($=47$ Gy) and Chapet et al. ($=51$ Gy), in accordance with clinical symptoms observed during treatment. According to our clinical experience, complications often appear during the third or fourth week of treatment while patients, at doses corresponding to 24–28 Gy. Suzuki et al. [33] also show that 77% patients began to present esophageal symptoms after 30.2 ± 3 Gy of radiation, analyzing a series 65 cases of radiation esophagitis occurring in the treatment for lung cancer. This conclusion may suggest a lower radiation dose tolerance of esophagus appears in Chinese population.

Fig. 4 presents NTCP curves for different effective volumes (V_{eff}). It predicts that NTCP value will be smaller than 5% even when dose less than 35 Gy is delivered on the whole esophageal volume ($V_{\text{eff}} = 1$), while NTCP value will raise significantly at large effective volumes when dose increases more than 35 Gy. As the same dose is delivered to partial esophageal tissue, different V_{eff} will predict much different NTCP values. Even for the small effective volume ($V_{\text{eff}} = 0.1$) irradiation, if dose on esophagus is high enough

(>60 Gy), NTCP will also increase sharply, which suggest a small volume effect for AE in NSCLC. Usually, relative percentage of esophageal volume like V_{20} , V_{35} , V_{45} , V_{50} , V_{60} has been found to predict the risk of AE [1,22–24]. Fig. 4 also shows that irradiated effective volumes would play a key role when predicting AE at a given prescription dose.

Literature and clinical experiences show different characteristics in esophageal carcinoma between Asian and Western patients [5,21,34,35]. Indeed, for the Asian patients esophageal carcinoma often appear at the superior-middle segments of the esophagus and are mostly squamous cell carcinoma. For the Western patients, they are more frequently located at the lower segment of the esophagus and are mostly adenocarcinoma. By extrapolation of this different natural history of esophagus carcinoma, AE may be different between these two populations due to ethnic diversity or different eating habits, explaining different NTCP parameters. Such conclusions and our results must, however, be moderated by several limitations in our study: the limited number of patients, the heterogeneity of the treatment and the retrospective collection of the data. These limitations may impact on the accuracy of the values of our NTCP parameters, keeping nevertheless the fact that our NTCP model predicts significantly AE in multivariate analysis.

In conclusion, we identified a NTCP model to predict AE in case of thoracic irradiation, combined or not with chemotherapy, in a Chinese population. However, if AE is clearly related to the dose distribution, other clinical risk factors and patient genetic factors may also affect this AE and need to be clarified in further prospective studies.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Acknowledgements

This work was supported in part by the National Basic Research Program of China under Grant 2011CB707904 and by the National Natural Science Foundation of China under Grants 30970861/C100801 and 60911130370. The authors would like to thank the reviewers for their insightful suggestions, which helped improve the manuscript.

Appendix Supplementary. data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.radonc.2010.09.025.

References

- [1] Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Systematic review of dose–volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009;91:282–7.
- [2] Chen M, Jiang GL, Fu XL, et al. The impact of overall treatment time on outcomes in radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;28:11–9.
- [3] Cox JD, Pajak TF, Asbell S, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:493–8.
- [4] Koukourakis M, Hlouverakis G, Kosma L, et al. The impact of overall treatment time on the results of radiotherapy for non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:315–22.
- [5] Zhang ZC, Xu J, Li BS, et al. Clinical and dosimetric risk factors of acute esophagitis in patients treated with 3-dimensional conformal radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33:271–5.
- [6] Jackson A, Kutcher GJ, Yorke ED. Probability of radiation-induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation. *Med Phys* 1993;20:613–25.

- [7] Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy. III: a method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:103-9.
- [8] Niemierko A, Goitein M. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Radiother Oncol* 1991;20:166-76.
- [9] Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1623-30.
- [10] Seppenwoolde Y, Lebesque JV, De Jaeger K, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:724-35.
- [11] Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:53-9.
- [12] Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, et al. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol* 2009;93:153-67.
- [13] Lee SP, Leu MY, Smathers JB, et al. Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and its clinical relevance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:375-89.
- [14] Withers HR, Thames Jr HD, Peters LJ. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol* 1983;1:187-91.
- [15] Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 1985;8:S9-S13.
- [16] Dawson LA, Normolle D, Balter JM. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:810-21.
- [17] Roberts SA, Hendry JH. The delay before onset of accelerated tumour cell repopulation during radiotherapy: a direct maximum-likelihood analysis of a collection of worldwide tumour-control data. *Radiother Oncol* 1993;29:69-74.
- [18] Cox D, Snell E. Analysis of binary data. New York: Chapman and Hall; 1989. p. 79-184.
- [19] Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, et al. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:973-85.
- [20] Langer M, Morrill SS, Lane R. A test of the claim that plan rankings are determined by relative complication and tumor-control probabilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:451-7.
- [21] Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, et al. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;75:157-64.
- [22] Bradley J, Deasy JO, Bentzen S, et al. Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1106-13.
- [23] Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volume parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:995-1002.
- [24] Qiao WB, Zhao YH, Zhao YB, et al. Clinical and dosimetric factors of radiation-induced esophageal injury: radiation-induced esophageal toxicity. *World J Gastroenterol* 2005;11:2626-9.
- [25] Sause W, Kolesar P, Taylor SI, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-64.
- [26] Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:337-41.
- [27] Werner-Wasik M, Pequignot E, Leeper D, et al. Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of irradiated esophagus: a multivariate analysis of patients with lung cancer treated with nonoperative therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:689-96.
- [28] Hirota S, Tsujino K, Hishikawa Y, et al. Endoscopic findings of radiation esophagitis in concurrent chemoradiotherapy for intrathoracic malignancies. *Radiother Oncol* 2001;58:273-8.
- [29] Rodriguez N, Algara M, Foro P, et al. Predictors of acute esophagitis in lung cancer patients treated with concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:810-7.
- [30] Curran Jr WJ, Werner-Wasik M. Issues in nonoperative management of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 1998;12:60-6.
- [31] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:123-35.
- [32] Chapet O, Kong FM, Lee JS, et al. Normal tissue complication probability modeling for acute esophagitis in patients treated with conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:176-81.
- [33] Suzuki M, Kobayashi J, Kitamura S. 800 Radiation esophagitis in the treatment for lung cancer. Abstract 8th World Conference on Lung Cancer, vol. 18; August 1997. p. P206.
- [34] Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk factors for acute esophagitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:100-7.
- [35] Wu KL, Chen GY, Xu ZY, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective phase I/II study. *Radiother Oncol* 2009;93:454-7.

CRPC by patient subgroups (ClinicalTrials.gov; NCT00286091; Sponsored by Amgen Inc).

Methods: Men with non-metastatic CRPC at high-risk for bone metastasis (PSA value ≥ 8.0 ng/mL and/or PSA doubling time ≤ 10.0 months) were randomized 1:1 to receive either monthly subcutaneous denosumab 120 mg or placebo. Calcium and vitamin D supplements were encouraged. Enrollment began February 2006; primary analysis cut-off was July 2010, when >660 men had bone metastasis or died. The primary endpoint was time to first bone metastasis or death from any cause, i.e. bone metastasis-free survival. Here we assessed time to bone metastasis-free survival by patient subgroup including baseline PSA risk group (a) dual risk factors: PSA ≥ 8.0 ng/mL + PSA doubling time ≤ 10.0 months vs (b) single risk factor: PSA < 8.0 ng/mL + ≤ 10.0 months or ≥ 8.0 ng/mL + > 10.0 months, Gleason score (2–7 or 8–10), age (< 75 years old or ≥ 75 years), ethnicity (white or other), and geographic location (North America, Europe, or rest of world).

Results: 1432 men were enrolled; 716 in each arm. Denosumab significantly increased median bone metastasis-free survival by 4.2 months compared with placebo (29.5 and 25.2 months, respectively; Hazard Ratio [HR] 0.85 [0.73–0.98], $P=0.03$). This benefit on bone metastasis-free survival was consistently observed among all patient subgroups (range of HRs 0.79–0.95). Denosumab also delayed time to symptomatic bone metastasis (0.67 [0.49–0.92]; $P=0.01$). Primary results including efficacy and safety have been presented previously (Smith et al, AUA 2011).

Conclusion: Denosumab significantly prolonged bone metastasis-free survival compared with placebo among all men, with consistent results observed among subgroups of disease and demographic variables. This is the first large, clinical trial to demonstrate that targeting of the bone microenvironment significantly delays onset of bone metastases.

7004

ORAL

Pain Outcomes in a Randomized Phase 3 Clinical Trial of Denosumab Vs Zoledronic Acid (ZA) in Patients With Solid Tumours and Bone Metastases

L. Fallowfield¹, R. von Moos², D. Patrick³, C.S. Cleeland⁴, D.H. Henry⁵, V. Hirsh⁶, K. Zarogoulidis⁷, W. Ying⁸, Z. Cong⁹, H. Yeh¹⁰. ¹University of Sussex, Cancer Research UK, Brighton, United Kingdom; ²Kantonsspital Graubünden, Oncology, Chur, Switzerland; ³University of Washington, Health Services, Seattle, USA; ⁴University of Texas, Symptom Research Division of Internal Medicine, Texas, USA; ⁵Pennsylvania Hospital, Joan Kamei Cancer Center, Philadelphia, USA; ⁶McGill University Health Centre, Oncology, Montreal, Canada; ⁷Aristotle University of Thessaloniki G. Papanikolaou Hospital, Pulmonary Department, Thessaloniki, Greece; ⁸Amgen Inc., Biostatistics, Thousand Oaks, USA; ⁹Amgen Inc., Health Economics, Thousand Oaks, USA; ¹⁰Amgen Inc., Clinical Research, Thousand Oaks, USA

Background: Bone metastases in patients with advanced cancer commonly cause pain and can lead to skeletal-related events (SREs). Denosumab is a fully human monoclonal antibody against RANK Ligand that delayed or prevented SREs more effectively than ZA in patients with solid tumours and bone metastases in a randomized phase 3 clinical trial (Henry D et al, *J Clin Oncol*. 2010. Abstr 9133). We present here the pain outcomes for patients with solid tumours. Patients with breast or prostate tumours were not enrolled in the trial (sponsored by Amgen Inc., ClinicalTrials.gov identifier NCT00330759).

Methods: Eligible patients received 120 mg of denosumab SC or 4 mg of ZA IV every 4 weeks in a randomized, multinational, double-blind, double-dummy trial. Patient-reported pain was assessed with the Brief Pain Inventory (0: no pain-10: pain as bad as can be imagined) at baseline (BL), day 8, and before each monthly visit. Analgesic use was assessed by the 8-point Analgesic Quantification Algorithm (AQA). Analyses included time to moderate/severe pain (>4 points), proportion of patients with no/mild pain (0–4) at BL reporting moderate/severe pain by visit, time to clinically significant worsening of pain (≥ 2 -point increase from BL), time to clinically significant improvement in pain (≥ 2 point decrease from BL), and proportion of patients shifting from no or low analgesic use (AQA ≤ 2) at BL to strong opioid use (AQA ≥ 3) by visit.

Results: At BL, mean worst pain scores were 4.9 points (SD=2.8) for the denosumab group (N=799) and 5.2 points (SD=2.9) for the ZA group (N=797). Patients with no/mild pain at BL (n=596) experienced a delay in median time to moderate/severe pain with denosumab treatment (144 days) compared with ZA treatment (112 days) (HR 0.81, CI: 0.66–1.0, $P=0.0499$). The proportion of patients with no/mild pain at BL reporting moderate/severe pain on study was lower at each visit with denosumab treatment than with ZA treatment. Denosumab-treated patients also experienced a delay in clinically significant worsening of pain compared with ZA-treated patients (median: denosumab 143 days, ZA 119 days; HR 0.86, CI: 0.74–0.99, $P=0.0392$). The time to clinically significant

improvement in pain was similar between treatment groups. Compared with ZA, a lower proportion of patients receiving denosumab shifted from low or no analgesic use to strong opioid use at each visit.

Conclusion: In patients with solid tumours, denosumab delayed the time to increased pain severity compared with ZA. Also, a lower proportion of patients receiving denosumab required increased analgesic use over time.

Poster Discussion Presentations (Mon, 26 Sep, 11:00–12:00)

Genitourinary Malignancies – Prostate Cancer

7005

POSTER DISCUSSION

PSA Measurement at the Fifth Week of Radiotherapy Is an Independent Predictor of Failure in Intermediate Risk Prostate Cancer Patients

R. de Crevoisier¹, T. Messai², P. Wibault², A. Bridier², P. Blanchard², J.D. Ospina³, M. Bakkour², A. Bossi². ¹Centre Eugène Marquis INSERM642, Ile et vilaine, Rennes, France; ²Gustave-Roussy, Ile de France, Villejuif, France; ³INSERM 642, Ile et Vilaine, Rennes, France

Background: The objective was to identify early predictor of recurrence during exclusive radiotherapy for intermediate risk prostate cancer patients.

Material and Methods: A total of 240 patients of median age 71 years (range: 50–83 years) received exclusive external beam radiotherapy (EBRT) for intermediate prognostic group prostate cancer (D'Amico classification). T stages were: stage 1 (45%) and stage 2 (55%). Gleason scores were: scores ≤ 6 (57%) and score 7 (43%). Mean pre-treatment PSA (PSA0) value was 11 ng (range: 1.4–20). All the patients received a total dose of 70 Gy in 7 weeks, either in 2.0 Gy/fraction, 5 fr/week (n=53) or 2.5 Gy/fr, 2.0 Gy/ week (n=187). PSA was also measured at the fifth week after treatment started (PSA5). Cox regression and log-rank test were used to analyze the impact of the following variables on biochemical failure (BF: nadir + 2 ng/ml) and clinical failure (CF) (metastases): T stage, Gleason score, PSA0, PSA5, PSA ratio (PSA5/PSA0) and dose/fraction.

Results: Median follow-up was: 58 months (range: 6–235). Five year BF and CF rates were 28% (95% CI: 23%–33%) and 5.5% (95% CI: 2%–9%), respectively. Median PSA5 was 8 ng (range: 0.8–30) and median PSA ratio was 0.72 (range: 0.14–3.7).

In univariate analysis, PSA5 was found significant on BF ($p<0.01$; odds ratio =1.13). Neither the PSA0, PSA ratio as continuous variable, T stage, the Gleason score and the dose/fr were found as predictors for BF. PSA ratio >0.8 increased significantly the risk of BF ($p=0.01$; odds ratio =2.0). In multivariate analysis, PSA ratio >0.8 remained the only predictor of BF ($p=0.03$; odds ratio =2.3).

As there are only 13 events of CF, multivariate analysis was not feasible. In univariate analysis, neither the PSA0, PSA ratio as continuous variable, T stage nor the Gleason score were found as predictors for CF. However, PSA5 ($p=0.01$; odds ratio =1.13) as well as PSA ratio >0.8 had a significant impact on CF (logrank test: $p=0.04$).

Conclusions: PSA measured at 5th week of radiotherapy and PSA ratio (PSA5/PSA0) can be use as simple early predictor of recurrence among intermediate risk prostate cancer patients receiving exclusive radiotherapy. "Bad responders" (PSA ratio >0.8) could receive "intensified" treatment like androgen deprivation combined with high dose radiotherapy.

7006

POSTER DISCUSSION

Predictive Models of Rectum Toxicity in Prostate Cancer Radiotherapy

R. De Crevoisier¹, J. Zhu², J.D. Ospina², E. Le Prisé³, A. Bossi⁴, T. Messai⁴, K. Gnep³, V. Beckendorf⁵, F. Polet⁵, A. Simon². ¹Centre Eugène Marquis Inserm U642, Département de Radiothérapie, Rennes, France; ²Inserm U642, Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image, Rennes, France; ³Centre Eugène Marquis, Département de Radiothérapie, Rennes, France; ⁴Institut Gustave Roussy, Département de Radiothérapie, Villejuif, France; ⁵Centre Alexis Vautrin, Département de Radiothérapie, Nancy, France

Background: In case of prostate 3D conformal radiotherapy (3DCRT): - To identify patients and treatment predictors of rectal toxicity; - To compare the performance of different Normal Tissue Complication Probability (NTCP) models for predicting rectal toxicity.

Materials and Methods: A total of 439 patients (pts) received 3DCRT for localized prostate cancer to a median total dose of 78 Gy (range: 70 to 80 Gy), 2 Gy/fraction. Pts were selected based on the availability of dose-volume histograms (DVH). Median age was 67 years (45–78). History of abdominal or pelvic surgery, anticoagulant therapy (ACT) and diabetes were observed in 30%, 15% and 6% of pts, respectively. Tumour prognostic groups (D'Amico classification) were: good (7%), medium (65%)

and bad (28%). The data were collected prospectively for 42% of patients. Rectal toxicity was analyzed according to the SOMALENT classification (> Grade 2) and rectal bleeding (at least once episode) at 2, 3, 4 and 5 years. The effects of pts characteristics, DVH (including mean dose) and NTCP models on rectal toxicity at the different follow-ups were assessed using logistic regression (univariate and multivariate analysis). A total of 6 NTCP models were tested: Lyman Kutcher Burman (LKB), logit EUD, Poisson EUD, Kallman, Schultheiss and Parallel models. The parameters of the models were identified using the MATLAB Genetic Algorithm Toolbox and constrained optimization. The performance for predicting toxicity of the models was performed using Efron's pseudo R squared.

Results: Median follow-up was 60 months (range: 6 to 154). Two-, 3-, 4- and 5-year grade >2 toxicity rates were: 15%, 21%, 25% and 30%, respectively. Two-, 3-, 4- and 5-year rectal bleeding rates were: 21%, 28%, 32% and 38%, respectively. Univariate analysis shown following parameters as significant predictor of 4-year grade >2 toxicity: total prescription dose, V_{71} to V_{73} and maximal rectal dose. In multivariate analysis, the remaining factors were total dose, V_{72} and V_{73} . The table shows the parameters of the NTCP models. The NTCP models which probability values are significantly related with bladder toxicities are: LKB, Logit EUD and Poisson EUD models. The model having the better predictive capability is Poisson EUD model.

Conclusions: Both, some DVH parameters and three NTCP models (Poisson EUD model being the most predictive) are useful to assess rectal toxicity and could be used as constraints in IMRT planning.

Table: NTCP of 4 Year rectal toxicity (grade ≥ 2)

Model	TD ₅₀ (Gy)	Volume Effective Factor	Slope Factor	Log-Likelihood (p value)
LKB	79.14	n = 0.0025	m = 0.2705	159.05 (0.0022)
LogitEUD	80.57	n = 0.0063	k = 9.5959	159.08 (0.0022)
PoissonEUD	81.50	n = 0.0063	$\gamma = 2.1618$	158.95 (0.0018)

7007

POSTER DISCUSSION

Predictive Models of Bladder Toxicity in Prostate Cancer Radiotherapy

J. Zhu¹, A. Simon², J.D. Ospina², E. Le Prisè³, A. Bossi⁴, C. Chira³, K. Gnep³, V. Beckendorf⁵, V. Polet⁵, R. De Crevoisier⁶. ¹Southeast University, Laboratory of Image Science and Technology, Nanjing, China; ²INSERM U642, Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image, Rennes, France; ³Centre Eugène Marquis, Département de Radiothérapie, Rennes, France; ⁴Institut Gustave Roussy, Département de Radiothérapie, Villejuif, France; ⁵Centre Alexis Vautrin, Département de Radiothérapie, Nancy, France; ⁶Centre Eugène Marquis INSERM U642, Département de Radiothérapie, Rennes, France

Background: In case of prostate 3D conformal radiotherapy (3DCRT), the objectives were:

- To identify patients and treatment predictors of bladder toxicity;
- To compare the performance of different Normal Tissue Complication Probability (NTCP) models for predicting bladder toxicity.

Materials and Methods: A total of 436 patients (pts) received 3DCRT for localized prostate cancer to a median total dose of 78 Gy (range: 70 to 80 Gy), 2 Gy/fraction. Pts were selected based on the availability of dose-volume histogram (DVH). Median age was 67 years (45–78). History of abdominal or pelvic surgery, anticoagulant therapy (ACT) and diabetes were observed in 30%, 15% and 6% of pts, respectively. Tumour prognostic groups (D'Amico classification) were: good (7%), medium (65%) and bad (28%). The data were collected prospectively for 42% of patients. Bladder toxicity was analyzed according to the SOMALENT classification (\geq Grade 2) and bladder bleeding (at least once episode) at 2, 3, 4 and 5 years. The effects of pts characteristics, DVH (including mean dose) and NTCP models on bladder toxicity at the different follow-ups were assessed using logistic regression (univariate and multivariate analysis). A total of 6 NTCP models were tested: Lyman Kutcher Burman (LKB), logit EUD, Poisson EUD, Kallman, Schultheiss and Parallel models. The parameters of the models were using the MATLAB Genetic Algorithm Toolbox and constrained optimization. The performance for predicting toxicity of the models was performed using Efron's pseudo R squared.

Results: Median follow-up was 60 months (range: 6 to 154). Two-, 3-, 4- and 5-year grade ≥ 2 toxicity rates were: 15%, 19%, 24% and 30%, respectively. Two-, 3-, 4- and 5-year bladder bleeding rates were: 6%, 9%, 11% and 16%, respectively. Univariate analysis shown following parameters as significant predictor of 4-year grade ≥ 2 toxicity: diabetes, total prescription dose and maximal bladder dose (none of the DVH values). In multivariate analysis, the remaining factor was the total dose. The table shows the parameters of the significant NTCP models.

The NTCP models which probability values are significantly related with rectal toxicities are: LKB, Logit EUD, Poisson EUD and Schultheiss models. The model having the better predictive capability is LKB model.

Conclusions: NTCP models (LKB model being the most predictive) are useful to assess bladder toxicity and could be used as constraints in IMRT planning.

NTCP of 4 Year bladder toxicity (grade ≥ 2)

Model	TD ₅₀ (Gy)	Volume Effective Factor	Slope Factor	Log-Likelihood (p value)
LKB	80.56	n = 0.0920	m = 0.3641	158.12 (0.0038)
LogitEUD	81.00	n = 0.0431	k = 7.6206	157.91 (0.0049)
PoissonEUD	82.19	n = 0.0409	$\gamma = 1.7510$	157.88 (0.0045)
Schultheiss	71.38	-	k = 8.2548	160.69 (0.0089)

7008

POSTER DISCUSSION

Twenty-four-month Safety Data From Phase II Studies of Radium-223 Chloride, a First-in-class Alpha-pharmaceutical With a Highly Favorable Safety Profile for Patients With Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) and Bone Metastases

S. Nilsson¹, I. Haugen¹, A. Aksnes¹, C.G. O'Bryan-Tear¹, C. Parker².

¹Algeta ASA, Clinical Department, Oslo, Norway; ²The Royal Marsden Hospital, Academic Urology Unit, Sutton, United Kingdom

Background: Radium-223 chloride (²²³Ra; Alpharadin™) is a first-in-class alpha-pharmaceutical with a potent, highly targeted antitumour effect on bone metastases. Phase II trials assessed the safety and efficacy of ²²³Ra in patients (pts) with CRPC and bone metastases. Here we report long-term safety data from the end of the treatment period until 24 months after the first injection of ²²³Ra.

Methods: Two double-blind, dose-response phase II trials (BC1-03 [NCT00667199], BC1-04 [NCT00337155]) and 1 double-blind, placebo-controlled phase II trial (BC1-02 [NCT00459654]) of ²²³Ra were conducted in 286 pts with CRPC and bone metastases (255 pts received ²²³Ra; 100, 122, and 33 pts in BC1-03, BC1-04 and BC1-02, respectively). Doses varied from 5 to 100 kBq/kg (single [BC1-03] and repeated injections [BC1-02 and BC1-04]). Follow-up safety assessments were performed at months 6, 9, 12, 18, and 24 and included treatment-related adverse events (AEs), hematology, clinical chemistry, potential long-term toxicity, and death. Twenty-four month safety data are available for all 3 studies.

Results: A total of 159 pts were included in this analysis. No pts reported any treatment-related serious AEs during follow-up to 24 months. One patient had mild diarrhea 2 days after receiving an optional second injection of 50 kBq/kg ²²³Ra at the start of follow-up; it was reported as probably related to the last ²²³Ra injection. One patient reported lumbar pain after 24 weeks (only treatment-related AEs were reported during follow-up). CTC grade 4 hematologic toxicity was seen in 1 patient each for platelets, neutrophils, WBC, and hemoglobin. Across all studies, 7 pts experienced CTC grade 3 anemia, 5 pts grade 3 thrombocytopenia, and 3 pts grade 3 neutropenia. The BC1-02 study showed no statistically significant difference in hematologic parameters between the ²²³Ra and placebo groups during follow-up. No patient reported a secondary diagnosis of acute myelogenous leukemia, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, or primary bone cancer. No signs of renal or hepatic toxicity were observed. The frequency and cause of death during follow-up were as anticipated for pts with metastatic CRPC.

Conclusion: Safety data from the 24-month follow-up period support previous findings of the highly favorable safety profile of ²²³Ra in pts with CRPC and bone metastases. A randomized phase III study, ALSYMPCA, is ongoing worldwide with overall survival as the primary endpoint.

7009

POSTER DISCUSSION

Sensitivity and Specificity to Detect Local Recurrent Prostate Cancer Using Dynamic Contrast Enhanced (DCE) MRI Without Endorectal Coil and MRI Patterns of Post-prostatectomy Recurrence and of Its Response to Salvage Radiotherapy

H.C. Rischke¹, U. Nestle¹, N. Volegova-Neher¹, K. Henne¹, S. Kirste¹, S. Knippen¹, W. Schultze-Seemann², A.L. Grosu¹. ¹Universitätsklinikum Freiburg, Radiation Oncology, Freiburg, Germany; ²Universitätsklinikum Freiburg, Urology, Freiburg, Germany

Purpose: To determine sensitivity and specificity of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) without endorectal coil

*Auteur correspondant.

E-mail: cmirjolet@cgfl.fr (C. Mirjolet).

Objectifs.– L'objectif de cette étude était d'évaluer, pour des patients traités pour un cancer de la prostate, si les critères dosimétriques classiques issus des histogrammes dose–volume, peuvent prédire la toxicité tardive dans le contexte d'une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI).

Patients et méthodes.– Au total, 170 hommes ont été traités par irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité, avec repositionnement quotidien par échographie tridimensionnelle, pour la prise en charge d'un cancer de la prostate localisé. La médiane de dose prescrite était de 78 Gy [74–78]. Après délinéation des organes à risque in toto (rectum, vessie, bulbe) sur la scannographie de planification, les critères dosimétriques suivants ont été recueillis : D98 (dose reçue par 98 % du volume), Dmoyenne (Dmoy), V60, V70 et V75 (volumes recevant 60, 70 et 75 Gy). La toxicité tardive (≥ 6 mois) a été évaluée selon la CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) V3.0. La corrélation entre cette toxicité et les paramètres dose/volumes a été analysée selon le modèle de Cox.

Résultats.– La durée médiane de suivi était de 38,3 mois [5,25–87,3]. Les taux de toxicité urinaire de grades 1 et 2 étaient respectivement de 34,7 % et 6,6 %, et ceux de toxicité gastro-intestinale de 20,4 % et 2,4 %. Un seul patient a souffert d'une toxicité urinaire de grade 3. Au plan sexuel, une toxicité de grades 1, 2 et 3 ont été notées respectivement pour 25,8 %, 29,3 % et 4,8 % des patients. Aucun cas de toxicité de grade 4 ou 5 n'a été observé. Les Dmoy et D98 n'ont pu prédire la toxicité tardive de grade ≥ 2 que ce soit pour la vessie ($p=0,84$ et $p=0,62$), le rectum ($p=0,18$ et $p=0,37$) ou le bulbe pénien ($p=0,98$ et $p=0,89$). Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre les différents paramètres dose/volumes et la toxicité tardive de grade 2.

Conclusion.– Une RCMI de 78 Gy pour le traitement d'un cancer de la prostate entraîne peu de toxicité. Les contraintes des histogrammes dose–volume validées en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelles semblent être inadaptées pour prédire une toxicité tardive significative après RCMI. De nouveaux outils cherchant à évaluer l'aire sous la courbe et les pentes pour les doses intermédiaires (40–60 Gy) et les doses plus élevées (> 60 Gy) sont en cours d'évaluation dans notre service.

doi:10.1016/j.canrad.2011.07.014

CO 14

Identification et comparaison de modèles prédictifs de toxicité rectale et vésicale en cas d'irradiation prostatique

K. Gnep^{a,*}, J. Zhu^b, C. Chira^a, T. Messai^c, A. Bossi^c, V. Beckendorf^d, E. Le Prisé^a, A. Simon^b, J.-D. Ospina Arango^b, R. de Crevoisier^a

^a Centre Eugène-Marquis, Rennes, France

^b Inserm U642, Rennes, France

^c Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

^d Centre Alexis-Vautrin, Nancy, France

*Auteur correspondant.

E-mail: khemara.gnep@gmail.com (K. Gnep).

Objectifs.– Identifier et comparer des modèles prédictifs de toxicité rectale et vésicale en cas de radiothérapie conformationnelle prostatique.

Patients et méthodes.– Au total 439 patients ont reçu une radiothérapie conformationnelle pour un adénocarcinome localisé de la prostate de dose médiane de 78 Gy (70–80), sans irradiation des aires ganglionnaires. Les patients ont été sélectionnés sur la disponibilité des histogrammes dose–volume. Les recommandations du Groupe d'études des tumeurs urogénitales (Gétug) ont été appliquées. Les caractéristiques des patients étaient : âge médian de 67 ans, antécédent de chirurgie abdominopelvienne dans 30 %

des cas, traitement anticoagulant dans 15 % et diabète dans 6 %. La toxicité rectale et vésicale a été rapportée selon la classification SOMA-LENT (Subjective-Objective-Management-Analytic - Late Effects of Normal Tissues). Des corrélations ont été recherchées entre les caractéristiques des patients et les histogrammes dose–volume, d'une part, et la toxicité, d'autre part, (test de régression logistique). Six modèles de « Normal Tissue Complication Probability » (NTCP) ont été testés (Lyman-Kutcher-Burman [LKB], Logit equivalent uniform dose (EUD), Poisson EUD, Kallman, Schultheiss et parallèles) et les constantes des modèles identifiées. Les performances des modèles ont été ensuite comparées (Efron's pseudo R squared test).

Résultats.– Le suivi médian était de 60 mois (6–154). En ce qui concerne le risque de toxicité rectale de grade 2 ou plus, seules étaient prédictives à quatre ans en analyse multifactorielles les V72 et la V73 (volumes recevant 72 et 73 Gy). Trois modèles étaient significativement prédictifs pour la toxicité rectale (LKB, Logit EUD et Poisson EUD), le modèle de Poisson EUD (TD50 [median toxic dose]=81,5 ; $n=0,006$ et $\gamma=2,2$) étant le plus prédictif. Pour le risque de toxicité vésicale de grade 2 ou plus, quatre modèles étaient significativement prédictifs à quatre ans (LKB, Logit EUD, Poisson EUD et Schultheiss), le modèle LKB étant le plus prédictif (TD50=80,6 ; $n=0,09$ et $m=0,36$).

Conclusion.– Des modèles prédictifs de toxicité rectale et vésicale ont été identifiés (à notre connaissance, aucun modèle n'avait été identifié préalablement pour la toxicité vésicale). Une diminution de toxicité pourrait être obtenue en utilisant ces modèles dans l'étape de planification inverse de la radiothérapie par modulation d'intensité (certains logiciels de planification inverse pouvant en effet intégrer ces modèles).

doi:10.1016/j.canrad.2011.07.015

CO 15

Suppression androgénique courte et radiothérapie de haute dose (80 Gy) pour cancer prostatique de risque intermédiaire : analyse intérimaire de l'essai randomisé 14 du Groupe d'études des tumeurs urogénitales (Gétug)

B. Dubray^{a,*}, V. Beckendorf^b, S. Guérif^c, E. Le Prisé^d, A. Reynaud-Bougnoux^e, J.-M. Hannoun Lévi^f, T.-D. Nguyen^g, C. Hennequin^h, J. Cretinⁱ, V. Harter^b

^a CRLCC Henri-Becquerel, Rouen, France

^b CRLCC Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy, France

^c CHU La Milétrie, Poitiers, France

^d CRLCC Eugène-Marquis, Rennes, France

^e Corad Henry-S.-Kaplan, Tours, France

^f CRLCC Antoine-Lacassagne, Nice, France

^g Institut Jean-Godinot, Reims, France

^h CHU Saint-Louis, Paris, France

ⁱ Clinique de Valdegour, Nîmes, France

*Auteur correspondant.

E-mail: bernard.dubray@rouen.fnclcc.fr (B. Dubray).

Objectifs.– Analyse intérimaire planifiée d'un essai randomisé évaluant l'apport d'une suppression androgénique courte à une irradiation à haute dose chez des patients atteints de cancer localisé de la prostate de risque intermédiaire.

Patients et méthodes.– Les patients inclus ont été randomisés entre une radiothérapie de 80 Gy dans la prostate et 46 Gy dans les vésicules séminales, exclusive ou avec quatre mois de suppression androgénique par flutamide et triptoreline, débutant deux mois avant la radiothérapie. Un curage ganglionnaire était requis si le risque d'envahissement était supérieur à 10 % selon les tables de Partin. Le critère de jugement principal était le contrôle biochimique selon la définition de Phoenix et clinique. Les critères secondaires incluaient la survie, la toxicité selon la CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3 et la qualité de vie.

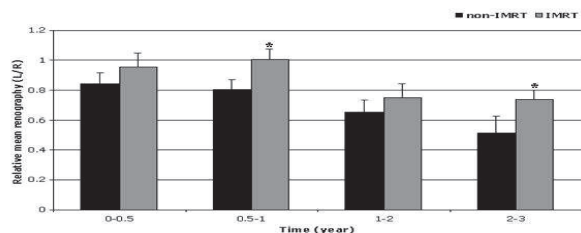


Figure: Relative mean nephrotoxicity results per follow-up time interval for non-IMRT and IMRT.
* significantly different from non-IMRT ($p \leq 0.005$)

Conclusions: This study confirms nephrotoxicity in patients treated with post-operative CRT for gastric cancer at long term, even in patients treated with IMRT. Nevertheless, IMRT treatment planning reduces the dose to both kidneys compared to non-IMRT treatment planning and reduced nephrotoxicity after post-operative CRT for gastric cancer.

OC-0476

SEVER RADIATION PNEUMONITIS IN LOCALLY ADVANCED NSCLC WHEN MOVING FROM 3D-CRT TO IMRT: A QUESTION OF CONSTRAINTS

A.A. Khalil¹, M.M. Knap¹

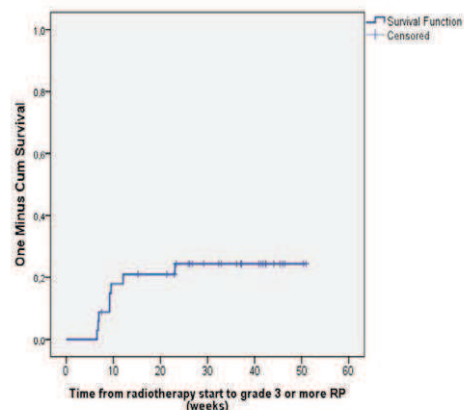
¹Aarhus University Hospital, Department of Oncology, Aarhus C, Denmark

Purpose/Objective: Applying Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) techniques to patients with stage III NSCLC allowed treating patients with large tumour volumes and bulky mediastinal lymph nodes while respecting the usual normal tissue constraints to the lungs and organs at risks. This analysis was performed to test whether the introduction of IMRT was associated with increased incidence of severe radiation pneumonitis (RP) as compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) as a result of irradiating larger lung volumes with small doses (lung bath).

Materials and Methods: Patients with pathologically confirmed inoperable stage III NSCLC receiving IMRT radiotherapy with doses of at least 60 Gy were included. A total of 34 patients (22 male and 12 female) with median age of 66 years were examined weekly under the course of radiotherapy. Follow up visits started 1 month after the radiotherapy and every three months afterwards. RP was scored using Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0 (CTC3). Data was compared to a matching group of patients treated between 2007 and 2009 at the same department (103). The clinical and dosimetric parameters related to RP were analysed using SPSS.

Results: All patients received IMRT using 4 to 7 beam arrangements (median= 5 beams). The median follow up time was 7.9 months. The incidence of grade 3 or more RP was 23.5% (8 patients). This was significantly higher than the 16.3% incidence in the matching group patients receiving 3D-CRT. Severe RP developed on average 10 weeks from the start of radiotherapy (range: 7-23 weeks) (Figure 1). RP was attribute cause of death in 4 cases (11.8 %) in the IMRT group as compared to 2 patients (2%) in the 3D-CRT group. Neither the Mean Lung Dose nor the volume receiving 20 Gy (V20) values were significantly different in the 2 groups (Table1). The majority of cases in the IMRT group (28 patients) received concomitant chemotherapy as compared to only 15 patients (14%) in the 3D-CRT group. Using IMRT the volume receiving 5 Gy (V5) in patients with severe RP ranged from 48 to 92 % with a mean of 74%.

	3D-CRT	IMRT
PTV,cm3	586 (28)	546 (48)
Mean (SE)		
MLD, Gy	17.3 (0.6)	16 (0.9)
Mean (SE)		
V20 %	30.5 (1.2)	27 (1.5)
Mean (SE)		



Conclusions: Irradiating large lung volumes with radiation doses of 5 Gy or more is associated with higher incidence of severe pneumonitis that is potentially lethal despite respecting the V20 and MLD constraints. Using IMRT in patients with large tumours especially if receiving concurrent chemotherapy should be performed with cautious. The cut level of V5 of 60% is currently applied in our department and was found feasible.

OC-0477

RANDOM FOREST VERSUS PUBLISHED NTCP MODELS FOR RECTAL TOXICITY PREDICTION

J.D. Ospina¹, J. Zhu¹, E. Le Pris  , A. Bossi³, T. Messai³, K. Gnep², V. Beckendorf⁴, O. Acosta¹, A. Simon¹, R. de Crevoisier²

¹Universit   de Rennes 1, Inserm U642 Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image, Rennes, France

²Centre Eugène Marquis, Département de Radiothérapie, Rennes, France

³Institut Gustave Roussy, Département de Radiothérapie, Villejuif, France

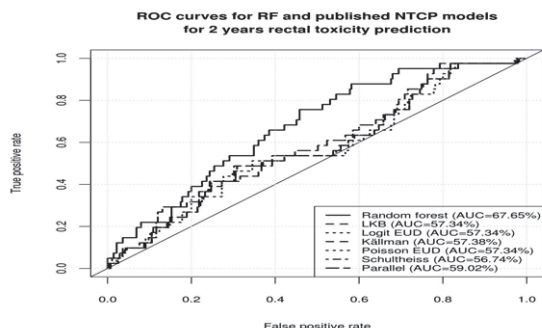
⁴Centre Alexis Vautrin, Département de Radiothérapie, Nancy, France

Purpose/Objective: In case of prostate 3D conformal radiotherapy (3DCRT) the objectives were: to assess the predictive capabilities of random forest (RF) to predict late rectal toxicity; to compare the performance of RF with respect to the classical NTCP models.

Materials and Methods: A total of 437 patients (pts) received 3DCRT for prostate cancer to a median total dose of 78 Gy (range: 70 to 80 Gy), 2Gy/fraction. Pts were selected based on the availability of the dose-volume histograms (DVHs). Median age was 67 years (45-78). History of abdominal or pelvic surgery, anticoagulant therapy (ACT) and diabetes were observed in 30%, 15% and 6% of pts, respectively. The data were collected prospectively for 42% of patients. Rectal toxicity was analyzed according to the SOMALENT classification (\geq Grade 2) and rectal bleeding (at least once episode) at 2, 3, 4 and 5 years. The analysis were done with RF, a classification methodology based on CART and bootstrap, using the mentioned variables. For each follow up endpoint, the data was split into training (75%) and validation (25%) data sets. Then, a RF was trained on each training data set. The same procedure was followed using six published NTCP models: Lyman-Kutcher-Burman (LKB), Logit EUD, Poisson EUD, Källman (IJROBP1992), Schultheiss (Medical Physics 1983) and Parallel (Medical Physics 1993) models. The model parameters were identified by maximum likelihood. To compare the models, the predictive capabilities were assessed using ROC analysis and binary logistic regression with the actual patient outcome as the dependent variable and the estimated NTCP value as the input.

Results: Median follow-up was 62 months (range: 6 to 155). Two-, 3-, 4- and 5-year grade ≥ 2 toxicity rates were: 12% (95% CI: 9-15), 17% (95% CI: 13-20), 19% (95% CI: 15-23) and 21% (95% CI: 17-25), respectively. The two years toxicity relevant predictors according to mean decreasing accuracy index were: age, V14, V21 and V70. The RF and classical NTCP models fit was assessed using ROC analysis. The figure shows that the AUC for the RF was superior to those ones from the other models. The AUC for RF was 0.68. For LKB, Logit EUD,

Poisson EUD, Källman, Shultheiss and Parallel models, the AUC were: 0.57, 0.57, 0.57, 0.57, 0.57 and 0.59 respectively. Using the validation data, the associated p-value to the RF-NTCP value in the logistic regression was <0.01 . The corresponding ones for LKB, Logit EUD, Poisson EUD, Källman, Shultheiss and Parallel models were: 0.04, 0.05, 0.05, 0.05, 0.05 and 0.06, respectively.



Conclusions: RF models appear to be strong competitors of published NTCP models to predict rectal toxicity, with a high potential in IMRT planning.

PROFFERED PAPERS: RTT 4: TREATMENT PLANNING: SPARING THE ORGANS AT RISK

OC-0478

SWALLOWING-SPARING IMRT FOR HEAD AND NECK CANCER: TREATMENT PLANNING OPTIMISATION AND CLINICAL INTRODUCTION

H.P. van der Laan¹, R.J.H.M. Steenbakkers¹, M.E.M.C. Christianen¹, E.W. Korevaar¹, O. Chouvalova¹, K. Wopken¹, A. Gawryszuk¹, H.P. Bijl¹, J.A. Langendijk¹

¹University Medical Center Groningen / University of Groningen, Department of Radiation Oncology, Groningen, The Netherlands

Purpose/Objective: To report on the potential benefits of swallowing-sparing intensity-modulated radiation therapy (SW-IMRT) in the first 100 SW-IMRT treated patients, as well as on the factors that influence the potential benefit of SW-IMRT relative to standard (ST)-IMRT. **Materials and Methods:** One hundred consecutive head and neck cancer patients, scheduled for primary radiotherapy, were included in this prospective cohort study. For each patient, ST-IMRT and SW-IMRT treatment plans were created. All patients were eventually treated with SW-IMRT. ST-IMRT treatment plan optimisation aimed at adequate coverage of the planning target volume (PTV) and parotid glands sparing. Objectives for SW-IMRT were identical, with additional objectives to spare the organs at risk related to swallowing dysfunction (SWOARs) that were identified in our previous study. Patient and treatment characteristics, dose-volume data and predicted normal tissue complication probabilities with ST-IMRT and SW-IMRT were collected and analysed. After 20 patients, interim results were evaluated by a multidisciplinary committee.

Results: The mean gain of SW-IMRT relative to ST-IMRT in the first 20 patients was less than expected on the basis of our previous planning comparative study. A critical review of the SW-IMRT and ST-IMRT plans revealed three main explanations: 1) In some cases a local lower dose in the PTV was not accepted by the responsible radiation-oncologist (RO) even when (according to protocol) $>98\%$ of the PTV received 95% of the prescribed dose; 2) In some cases a moderate shift of dose to unspecified tissues, such as the oral cavity, was not accepted by the RO; and 3) The dosimetrist did not always use sufficient additional optimisation sequences with adjusted objective values and weights to minimise dose in the SWOARs due to lack of time and/or to less experience. These issues were discussed and taken into account and results with SW-IMRT improved significantly. In the additional 80 patients, the mean dose to the various SWOARs was further reduced significantly compared to ST-IMRT. However, absolute dose values and dose reductions with SW-IMRT differed widely per patient and per SWOAR. Reductions with SW-IMRT depended significantly on the administration of neck radiotherapy (higher reductions with neck irradiation) and the overlap between SWOARs and PTVs (higher reductions when the overlap was $<75\%$). The mean

absolute reduction in predicted physician-rated RTOG grade 2-4 swallowing dysfunction for patients numbered 21-100 was 6.1%, ranging from 0.0 to 17.2%.

Conclusions: The benefit of SW-IMRT varies widely between individual patients and depends significantly on neck radiotherapy and the overlap between the SWOARs and the PTVs. Optimal clinical introduction requires a detailed evaluation and comparison between the old (ST-IMRT) and new technique (SW-IMRT) in order to fully exploit the potential benefit of SW-IMRT.

OC-0479

IMPACT OF DOSE TO THE PCMS, PGS AND SMGS ON QOL IN HEAD AND NECK RT: A DOSIMETRIC ANALYSIS

M. Leech¹, M. Coffey¹, D. Hollywood¹

¹TCD Discipline of Radiation Therapy, Radiation Therapy, Dublin, Ireland Republic of

Purpose/Objective: This study was conducted to determine whether dose to the pharyngeal constrictor muscles, parotid glands and submandibular glands in head and neck radiotherapy impacts on patient quality of life.

Materials and Methods: 33 patients who had been treated with radiotherapy for a histologically proven malignancy in the head and neck between the years 2005 and 2007 were identified. Treatment plans of these patients were retrieved and the pharyngeal constrictor muscles and submandibular glands were delineated. Parotid glands were delineated in cases where they had not previously been outlined. Calculation of dose to these structures was based on the initial plan delivered. Patient quality of life data were collected by chart review and by patient questionnaire using the M.D. Anderson Dysphagia Inventory and a questionnaire developed by the lead investigator, based on the Common Toxicity for Adverse Events v.4.02. Statistical analysis was performed using SPSS v.16.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

Results: Significant correlations were seen between early dysphagia, as reported in the patient chart and all dosimetric parameters for the pharyngeal constrictor muscles ($p<0.05$). The same trend was not observed for late dysphagia. However, M.D. Anderson Dysphagia Inventory scores, measuring current status of dysphagia, were correlated with minimum dose to the pharyngeal constrictor muscles ($p<0.05$).

Significant correlations were observed between early xerostomia and dosimetric endpoints of the ipsilateral parotid gland ($p<0.05$) and both submandibular glands ($p<0.05$). No correlations were found between salivary gland dosimetric parameters and late xerostomia.

Correlations between xerostomia, dysphagia and other toxicities such as dysgeusia, speech function and trismus were also observed.

T stage was the only clinical variable seen to correlate with late patient function ($p<0.05$).

Conclusions: Limiting dose to the pharyngeal constrictor muscles, parotid glands and submandibular glands is advisable, but considerable clinical experience and care is required to ensure that risk of toxicity is balanced with the potential of geographical miss. Measures of late quality of life may be influenced by a 'response shift' in patients.

OC-0480

THE SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST (SIB) TECHNIQUE IN BREAST CANCER: ADVANTAGES AND A LIMITED LEARNING CURVE

N. Groenendaal¹, S. Hol¹, M. Essers¹, W. Smits¹, P. Poortmans¹

¹Dr. Bernard Verbeeten Instituut, Radiation oncology, Tilburg, The Netherlands

Purpose/Objective: In 2007, we substituted the sequential photon and electron boost techniques in the framework of breast conserving therapy by the SIB technique. Apart from the logistical advantage for treatment delivery and a slightly reduced number of fractions, the volume of tissue irradiated to the higher (boost) dose was claimed to be smaller as well. We were interested to test whether 4 years of experience further improved the dose/volume characteristics of the SIB technique and to evaluate the influence on the dose to the OAR. **Materials and Methods:** We selected 2 series of 12 left-sided breast cancer patients, one treated in September 2007 and one in March 2011. Apart from the original SIB plan, a sequential optimised tangential photon and photon or electron boost plan was generated and combined for all patients. All plans were compared for volume included in the boost dose (conformity index CI = volume irradiated to the boost dose/PTV boost) and for dose to the heart and the lungs. A

planning. The goal of the study was to assess the relationships between side effects and 3D dose distribution using voxel wise statistics.

Materials/Methods: One hundred sixteen patients (pts) received a dose of 80 Gy in the prostate by IMRT. Rectal and bladder toxicities were analyzed: for acute toxicity using the CTCAE.V3 and for 2 year toxicity using the SOMALENT classification or bleeding scoring (at least 1 episode). The individual 3D CT scans and planned dose were non-rigidly registered towards a template in a 2 step process: (i) CT scans were rigidly registered towards the template; (ii) a non-rigid hybrid registration based on the demons algorithm was implemented to align the organs. Dice scores were computed for each pt organ. The statistical analysis was performed only for pts being properly registered (Dice score > 0.7). A two-sampled t-test was performed at a voxel-basis leading to the computation of 3D maps for both, dose differences and False Discovery Rate corrected *p* values between the mean dose of pts having or not toxicity. Voxels having significant *p* values in the dose difference were characterized in terms of absolute volume, mean dose difference and localization in the OAR, which was defined as the distance to the prostate and the seminal vesicles surfaces.

Results: Median follow-up was 31 months (6 to 64). Grade 1 and 2 rectal acute toxicity rates were 26% and 4% respectively. Two year rectal toxicity (> grade 2) and bleeding rates were 9% (95% CI: 3-14) and 20% (95% CI: 12-27). Two year bladder toxicity (> grade 2) and bleeding rates were: 19% (95% CI: 11-26) and 5% (95% CI: 1-9). Median Dice score were 0.75 (SD:0.12) for the rectum and 0.92 (SD:0.13) for the bladder, leading to the inclusion of 74 pts and 107 pts for the rectal and bladder toxicity analysis, respectively. 1) For the rectum: significant difference of dose was found in large regions (Table). More than 90% of them were within the 1st cm (anterior wall). 2) For the bladder: no voxel was found significant.

Conclusions: Our voxel-wise method allows the highlighting of rectal regions that may be involved in rectal toxicity and was not informative for the bladder. This promising approach should be more investigated by increasing both the number of pts and testing different registration methods.

Poster Viewing Abstract 2446; Table

Significant (<i>p</i> < 0.01) voxel characteristics	2 years ≥ rectal bleeding	2 years ≥ grade 2 rectal toxicity
Absolute volume (mm ³)	2259	4233
Dose difference (Gy, mean)	8.1	10.2
Distribution (%) of the voxel		
by distance of the voxel		
from the prostate and seminal vesicles		
5 mm	16%	49%
10 mm	97%	94%
15 mm	100%	95%
20 mm	100%	95%
30 mm	100%	95%

Author Disclosure: G. Drean: None. O. Acosta: None. J. Ospina Arango: None. A. Simon: None. G. Cazoulat: None. P. Haigron: None. K. Gnep: None. J. Zhu: None. O. Henry: None. R. de Crevoisier: None.

2447

Random Forest are Strong Competitors of Published NTCP Models for Rectal and Bladder Toxicity Prediction

J. Ospina,^{1,2} J. Zhu,^{1,3} E. Le Pris  ,⁴ A. Bossi,⁵ P. Haigron,¹ K. Gnep,⁴ V. Beckendorf,⁶ O. Acosta,¹ A. Simon,¹ and R. de Crevoisier,⁴ ¹INSERM U1099, Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image, Université de Rennes 1, Rennes, France, ²Universidad Nacional de Colombia - Sede Medellín, Escuela de Estadística, Colombia, ³Laboratory of Image Science and Technology, Southeast University, Nanjing, China, ⁴Centre Eugène Marquis, Département de Radiothérapie, Rennes, France, ⁵Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, ⁶Centre Alexis Vautrin, Département de Radiothérapie, Nancy, France

Purpose/Objective(s): In case of prostate 3D conformal radiation therapy (3DCRT) the objectives were: *to assess the predictive capabilities of

random forest (RF) to predict late rectal and bladder toxicity; *to compare the performance of RF with respect to the classical normal tissue complication probability (NTCP) models.

Materials/Methods: Four hundred thirty-seven patients (pts) received 3DCRT for prostate cancer to a median total dose of 78 Gy (70 to 80 Gy), 2 Gy/fraction. Pts were selected based on the availability of the dose-volume histograms. Median age was 67 years (45-78). History of abdominal or pelvic surgery, anticoagulant therapy and diabetes were observed in 30%, 15% and 6% of pts, respectively. The data were collected prospectively for 42% of pts. Rectal and bladder toxicities were analyzed according to the SOMALENT classification (> Grade 2). The analyses were done with RF, a classification methodology based on CART and bootstrap, to generate a RF NTCP model, using the mentioned variables. For each follow up endpoint, the data was split into training (75%) and validation (25%) data sets. Then, a RF was trained on each training data set. The same procedure was followed using 6 published NTCP models: Lyman-Kutcher-Burman (LKB), Logit EUD, Poisson EUD, Källman, Schultheiss and Parallel models. The model parameters were identified by maximum likelihood. To compare the models, the predictive capabilities were assessed using ROC analysis and binary logistic regression with the actual patient outcome as the dependent variable and the estimated NTCP value as the input.

Results: Median follow-up was 62 months (6 to 155). Two-, 3-, 4- and 5-year grade ≥ 2 rectum toxicity rates were: 12% (95% CI: 9-15), 17% (95% CI: 13-20), 19% (95% CI: 15-23) and 21% (95% CI: 17-25), respectively. For the bladder 2-, 3-, 4- and 5-year grade ≥ 2 toxicity rates were: 13% (95% CI: 6-16), 15% (95% CI: 12-19), 17% (95% CI: 13-21) and 21% (95% CI: 16-25), respectively. The table shows that ROC AUC for the RF were superior to the best one among the 6 published NTCP models in almost all cases. Using the validation data, the associated *p* value to the RF NTCP value in the logistic regression was < 0.01 for 2- and 3-years rectal toxicity, whereas none NTCP value from traditional NTCP models resulted significant.

Conclusions: RF NTCP models appear to be strong competitors of published NTCP models in predicting rectal toxicity and they seem to be promising in predicting bladder toxicity, with a high potential in IMRT planning.

Poster Viewing Abstract 2447; Table AUC for late rectal and bladder toxicity prediction using RF and classic NTCP models

	Rectum		Bladder	
	Random forest	Best published NTCP model	Random forest	Best published NTCP model
2-years	0.73	0.63 (Parallel)	0.72	0.67 (LKB)
3-years	0.65	0.58 (Källman)	0.79	0.66 (Källman)
4-years	0.71	0.60 (Källman)	0.73	0.70 (Parallel)
5-years	0.76	0.62 (Källman)	0.69	0.69 (Källman)

Author Disclosure: J. Ospina: None. J. Zhu: None. E. Le Pris  : None. A. Bossi: None. P. Haigron: None. K. Gnep: None. V. Beckendorf: None. O. Acosta: None. A. Simon: None. R. de Crevoisier: None.

2448

Critical Utility of Ultrasensitive PSA for High-Risk Patients Eligible for Adjuvant Radiation Therapy Following Radical Prostatectomy

C.R. King, R.E. Reiter, J. deKernion, M.L. Steinberg, and D.S. Finley; University of California Los Angeles, Los Angeles, CA

Purpose/Objectives: To critically assess the utility of ultrasensitive PSA (uPSA) following radical prostatectomy (RP) in the management of high-risk patients (pT3 or + margin) eligible for adjuvant radiation therapy (ART).

Materials/Methods: Between 2000 and 2010, 72 men who underwent RP with either pT3 (21 pts, 29%) or + surgical margins (51 pts, 71%) were

experimental rat model of radiation proctitis, and to assess the severity of microangiopathy.

Materials and Methods: A total of 57 Wistar rats were used. 45 of the rats were exposed to selective rectal irradiation with a single fraction of 25 Gy. These rats were sacrificed at the 4th, 12th, 24th, and 37th week following the irradiation. The remaining 12 rats comprised the control group without irradiation. The microangiopathy was examined pathologically regarding the rectum in 20 mm from the anus of each rat. The absolute number of vessels was counted by microscopy. In addition, the diameter stenosis of stenosed vessel was evaluated and graded the degree from 0 to 4. The specimens of the rats, which had been sacrificed at the 10th day following irradiation in the previous study, were also examined pathologically to compare the differences between acute changes and chronic changes following irradiation.

Results: The sequential changes of radiation-induced microangiopathy were examined well. The microangiopathy was observed selectively in the arteries. The vascular endothelial damage was observed mainly due to nuclear bulging in the rats on the 10th day following irradiation. Whereas, the thickening that accompanied the fibrinoid necrosis after 4th week, and the thickening of endothelial lining was significant later. The absolute number of vessels per individual was 289.7 (± 63.5), 385.8 (± 60.6), 256.6 (± 70.0), 282.1 (± 57.1), and 141.4 (± 47.5) at 4th week, 12th week, 24th week, and the 37th week following irradiation, respectively. The number of vessels was significantly smaller in the rats without irradiation than the irradiated rats and was significantly greater at the 12 weeks following irradiation than the other groups ($P < 0.05$). The degree of stenosis was evaluated in the microvessels microscopically. No significant differences were found among the groups in terms of the proportions of severe vascular stenosis. The proportions of the stenosed vessels that occupied a portion of the absolute number of the vessels were 16.0%, 10.6%, 13.3%, and 14.6% at 4th week, 12th week, 24th week, and the 37th week following irradiation, respectively.

Conclusions: We examined the sequential changes of radiation-induced microangiopathy. Our assessment strategy of microangiopathy seems to be useful to evaluate the severity of late radiation proctitis.

2033

POSTER

Radiation-induced Rectal Toxicity in Rats on Low-dose Aspirin Therapy

H. Doi¹, N. Kamikonya¹, Y. Takada¹, M. Fujiwara¹, H. Miura¹, H. Inoue¹, M. Tanooka¹, T. Nakamura², T. Tsujimura³, S. Hirota¹. ¹Hyogo College of Medicine, Department of Radiology, Nishinomiya Hyogo, Japan; ²The Hospital of Hyogo College of Medicine, Department of Pharmacy, Nishinomiya Hyogo, Japan; ³Hyogo College of Medicine, Department of Pathology, Nishinomiya Hyogo, Japan

Background: The purpose of the present study was to establish an animal experimental model of radiation proctitis in rats receiving antiplatelet therapy, and to examine the correlation between the administration of aspirin and the severity of radiation proctitis.

Materials and Methods: A total of 34 female Wistar rats were used. The rats were divided into five groups: aspirin 5 mg/kg/day group (ASA5; n = 10), aspirin 10 mg/kg/day group (ASA10; n = 10), aspirin 20 mg/kg/day (ASA20; n = 7), and saline group (Saline; n = 7). The rats were administered with aspirin at dose of 5, 10, 20 mg/kg or saline orally, day by day before and after irradiation. On the fifth day following the start of administration, all rats were irradiated and the tail transection bleeding time was measured. A single fraction of 25 Gy was delivered selectively for the rectum without any surgical procedures. The administration of aspirin or saline continued daily following irradiation. All rats were sacrificed at the 10th day following irradiation.

The rectal mucosal changes of each rat were evaluated macroscopically and pathologically. In the pathological examination, the severity of proctitis was described the morphological mucosal damage and the degree of inflammation in each specimen.

Results: The bleeding time was prolonged in rats receiving aspirin. The proportion of the severe changes in macroscopic findings was 100.0%, 50.0%, 66.7% and 66.7% in the ASA5 group, the ASA10 group, the ASA20 group, and the Saline group, respectively. In the morphological mucosal damage, the proportion of the severe changes was 70.0%, 71.4%, 50.0% and 80.0% in the ASA5 group, the ASA10 group, the ASA20 group, and the Saline group, respectively. There were no apparent correlation between the administration of aspirin and the severity of radiation proctitis in the macroscopic findings, and the morphological mucosal damage in the pathological examination. The proportion of the severe degrees of inflammation was 90.0%, 100.0%, 16.7% and 100.0% in the ASA5 group, the ASA10 group, the ASA20 group, and the Saline group, respectively. The ASA20 group showed significantly milder inflammation than the other groups ($P < 0.05$).

Conclusions: We established an animal experimental model of radiation proctitis in rats receiving antiplatelet therapy with the use of low-dose aspirin. There were no apparent correlations between the administration of aspirin and the severity of radiation proctitis.

The influence of low-dose aspirin on radiation proctitis is presently under investigation in more detail.

2034

POSTER

Evaluation of Two Registration Strategies for Inter-patient Dose Mapping in Prostate Radiotherapy

G. Dréan¹, O. Acosta¹, J.J. Bellanger¹, A. Simon¹, G. Cazoulat¹, J.D. Ospina¹, J.I.A.N. Zhu¹, P. Haigrón¹, R. De Crevoisier¹. ¹LTSL, Laboratoire du Traitement du Signal et de l'Image - INSERM U 642, Rennes, France

Purpose: Compare dose distributions from different patients is necessary to assess correlations between toxicity and organ at risk dose distribution. This comparison implies mappings in a common template. Registration methods are classically validated with spatial overlap metrics (DiceScore (DS)), which are not designed to validate dose mapping (DoM). The objective of the work was to evaluate 2 elastic registration methods by using usual and new metrics.

Methods: The study included 24 patients (pts) receiving 3D conformal radiotherapy for prostate cancer.

Registration Methods: The planning data (CT scan images, contours, dose distribution) of 23 pts were registered on the planning data of the 24th chosen as template (the most representative pt according to mutual information results). Two registration strategies initialized by CT-Scan intensity based affine registration (AR) were used:

- Iconic: a CT-Scan intensity based non-rigid FFD registration was applied to the AR results,
- Hybrid: After AR, distance maps (DiM) were computed for each delineated organ (prostate, bladder, rectum) of each pt and of the template. The CT-Scans images were then combined with the 3 organs DiMs, and an intensity based non-rigid demons registration was applied. Eventually the elastic transformations were applied to the delineated organs and dose distribution to propagate them in the template.

3 Metrics to validate registration Methods:

- DS between two structures A and B:

$$DS(A,B) = 2|A \cap B| / (|A| + |B|)$$
- Relative Difference of Areas (RDA): The DVH is assumed to be conserved before (time1) and after (time2) deformation. This conservation can be evaluate by computing the distance (RDA) between normalized DVH1 and DVH2, defined on 0,Dmax

$$RDA = (\int_{0,Dmax} (DVH1 - DVH2) dx) / \max\{\int_{0,Dmax} DVH1 dx, \int_{0,Dmax} DVH2 dx\}$$
- Dose and Organs Overlaps (DOO): The DOO compares the propagated dose D received by the template organ A and the propagated organ B:

$$DOO(D,A,B) = (\int_{A \cap B} D(x) dx) / (\int_{A \cup B} D(x) dx)$$

Results: In heterogeneous dose areas, different RDA/DOO values were found for a same DS, showing the interest of the new proposed metrics. The hybrid registration method provided significantly more accurate results than the iconic one, for each organ and with each metric (t-test, $p < 0.05$).

	Median DS	Median RDA	Median DOO
Iconic	0.69	0.56	0.11
Hybrid	0.75	0.70	0.09

Conclusion: The hybrid registration method using both organs delineations and intensity provides better results than the iconic one and should be used to analyze dose distributions and toxicity from different patients.

2035

POSTER

Early Mortality After 40,670 Courses of External Beam Radiotherapy in Unselected Patients

G. Hall¹, A. Crellin¹, R. Turner¹, K. Franks¹, C. Johnson¹, D. Sebag-Montefiore¹. ¹St James's Institute of Oncology, Oncology, Leeds, United Kingdom

Background: The UK Government have recently published their strategy for cancer, aimed at improving outcomes for patients. In this, they have recommended the measurement of 30 and 90 day mortality after palliative and radical/adjuvant radiotherapy respectively. We are unaware of any published data regarding these end-points in unselected patients and hence feel this outcome measure is poorly defined.

Material and Methods: St James's Institute of Oncology (SJIO) is a regional cancer centre providing radiotherapy for the 2.7 million population

P025

Étude de phase I sur l'ajout d'une radiothérapie ablative dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade III : résultats préliminaires

J. Doyen^{a,*}, M. Poudenx^a, P. Eriksson^a, J. Otto^a, N. Venissac^b, G. Angellier^a, J. Hérault^a, P.-Y. Bondiau^a

^a Radiothérapie, centre Antoine-Lacassagne, Nice, France

^b Chirurgie thoracique, centre hospitalier universitaire de Nice, Nice, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : doyen@unice.fr (J. Doyen)

Objectifs.— Étude d'une escalade de dose par radiothérapie stéréotaxique ablative robotisée dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement évolués.

Patients et méthodes.— Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIA–IIIB dont le traitement a été une chimioradiothérapie concomitante avec cisplatine et docetaxel. Après arrêt à 46 Gy, la radiothérapie stéréotaxique ablative robotisée a été délivrée à hauteur de trois séances de 7 Gy pour le premier palier, après pose de clips. Quatre paliers ont déjà été réalisés avec augmentation d'1 Gy par fraction à chaque palier. L'escalade de dose s'est faite selon le schéma TITE-CRM [1]. La toxicité limitante était celle de grades 3–5. Les données du modèle TITE-CRM étaient les suivantes : taux de 35 % de toxicité « a priori » au palier 3 (trois séances de 7 Gy), durée maximale d'apparition de la toxicité de six mois. La toxicité a été évaluée selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC) version 3.0.

Résultats.— Douze patients ont été traités entre juin 2010 et janvier 2012. Le nombre des patients était respectivement pour les paliers 1, 2, 3 et 4 de 3, 4, 2, et 3. L'âge médian était de 69 ans (46,7–81,2) avec six femmes et six hommes, atteints de huit cancers de stade IIIA et quatre de stades IIIB. Aucune toxicité limitante n'a pour l'instant été observée avec un suivi médian de 12 mois (1–20). Les principaux effets de la toxicité observés étaient les suivants : six cas d'alvéolite, trois de grade 1 et trois de grade 2, six d'asthénie, quatre de grade 1, deux de grade 2, trois de douleur, deux de grade 1 et un de grade 2, et une insuffisance cardiaque de grade 2. Six tumeurs ont récidivé, deux en territoire irradié, quatre locorégionalement et quatre à distance.

Conclusion.— Le protocole ne présente pour l'instant aucune toxicité limitante au quatrième palier à la dose de 46 Gy plus trois séances de 10 Gy et l'escalade se poursuit.

Références

[1] Normolle et al, J Clin Oncol 2006;24:4426–33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2012.07.051>

P026

Efficacité et toxicité d'une réirradiation stéréotaxique ablative dans les cancers bronchiques pulmonaires non à petites cellules en récurrence locale

J. Doyen^{a,*}, S. Parks^b, A. Courdi^a, S. Marcié^a, J. Pouyssegur^b, J. Chiche^b, G. Angellier^a, M. Poudenx^a

^a Radiothérapie, centre Antoine-Lacassagne, Nice, France

^b Institute of Research on Cancer and Ageing in Nice (IRCAN), Nice, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pybond@gmail.com (J. Doyen)

Objectifs.— Quelques études ont rapporté la faisabilité et l'efficacité d'une réirradiation stéréotaxique dans le cadre des récurrences locales limitées des cancers bronchiques pulmonaires non à petites cellules [1]. La présente étude avait pour objectif l'analyse des résultats d'une réirradiation stéréotaxique ablative robotisée dans cette même population.

Patients et méthodes.— Les patients ayant reçu une réirradiation stéréotaxique ablative robotisée dans le cadre de carcinomes bronchiques non à petites cellules en rechute locale limitée unique et ayant déjà reçu une irradiation conventionnelle ont été inclus dans l'étude. Les facteurs prédictifs de réponse tumorale et les facteurs pronostiques de survie globale, ont été analysés par Chi² et Log-Rank.

Résultats.— Vingt-huit patients ont été répertoriés dans nos archives. Ils ont été traités entre décembre 2006 et mai 2010. Le suivi médian était de 16 mois (1,8–36,3), les taux de survie globale à un et deux ans étaient respectivement de 67 % et 27 %, ceux de contrôle local à un et deux ans de respectivement 75 % et 65 %. La majorité des patients ont auparavant été irradiés pour un carcinome bronchique non à petites cellules localement évolué (75 %) à une dose médiane de 66 Gy. La dose médiane de réirradiation était de 105 Gy (équivalents biologiques) avec une prescription de cinq fractions de 15 Gy, 5 de 12 Gy et 5 de 10 Gy en fonction des doses pour les tumeurs centrales. Il n'y avait aucune toxicité de grade 3–5 excepté une hémoptysie fatale. Les facteurs prédictifs de réponse et les facteurs pronostiques de survie globale étaient la rechute en territoire irradié, une dose de réirradiation de plus de 110 Gy et un intervalle entre les irradiations de plus d'un an ($p < 0,05$).

Conclusion.— Cette étude montre une bonne efficacité locale des réirradiations stéréotaxiques ablatives robotisées pour des carcinomes bronchiques non à petites cellules avec un éventuel effet-dose à confirmer dans d'autres études.

Références

[1] Kelly P, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:1387–93.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2012.07.052>

P027

Analyse par voxel de la dose pour la prédiction de la toxicité rectale en cas de radiothérapie prostatique

G. Dréan^{a,*}, O. Acosta^a, J.-D. Ospina Arango^a, A. Simon^a, G. Cazoulat^a, P. Haigron^a, K. Gnep^b, J. Zhu^a, O. Henry^b, R. de Crevoisier^b

^a LTSI, Inserm U1099, université de Rennes 1, Rennes, France

^b Département de radiothérapie, centre Eugène-Marquis, Rennes, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gael.drean@univ-rennes1.fr (G. Dréan)

Objectifs.— Les modèles prédictifs de toxicité sont généralement basés sur les histogrammes dose-volume. Ils n'exploitent pas l'information tridimensionnelle de la dose et sont de ce fait inappropriés pour identifier les régions rectales impliquées dans la toxicité. L'objectif de cette étude était d'identifier ces régions en menant des analyses dosimétriques par voxel après recalage de la distribution de dose.

Patients et méthodes.— Au total, 116 patients ont reçu une dose de 80 Gy dans la prostate par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). La toxicité rectale a été définie soit en utilisant la classification Subjective-Objective-Management-Analytic - Late Effects of Normal Tissues (SOMALENT), soit en rapportant l'existence d'au moins un saignement. Les images scanographiques et les distributions de dose ont été recalées sur un « atlas » de référence en utilisant un recalage rigide puis non-rigide (demons). La qualité du recalage a été évaluée en calculant le score de dice pour les organes de chaque patient. Les analyses ont porté exclusivement sur les patients correctement recalés (dice de plus de 0,7). Les différences de dose entre patients ayant souffert ou non d'une toxicité dans chaque voxel ont été calculées. Des *t*-tests évaluant cette différence ont permis de générer des cartes de *p*-values, corrigées par le taux de faux positifs. Les voxels présentant une *p* significative ont été caractérisés en termes de volume, de différence de dose moyenne et de localisation.

Résultats.– Le suivi médian était de 31 mois (6–64). Les taux de toxicité rectale (de grade 2 ou plus) et de saignement à deux ans étaient de 9 % et 20 %. Le dice médian était de $0,75 \pm 0,12$ pour le rectum, conduisant à inclure 74 patients pour l'analyse. Des différences de dose significatives (entre patients ayant ou non souffert d'une toxicité) ont été identifiées dans les voxels correspondant à la paroi rectale : plus de 90 % d'entre eux se situant dans le premier centimètre de la paroi antérieure, les patients ayant souffert de toxicité avaient reçu en moyenne 8,1 Gy de plus.

Conclusion.– Notre étude montre que la paroi rectale antérieure est impliquée dans la toxicité rectale tardive. L'utilisation de contraintes dans ce sous-volume spécifique à l'étape de planification inverse de la RCMI pourrait diminuer la toxicité.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2012.07.053>

P028

Tomothérapie hélicoïdale dans le traitement du mésothéliome pleural malin : impact des faibles doses sur la toxicité pulmonaire et œsophagienne

J. Helou^{a,*}, K. Clément-Colmou^b, L. Campion^b, M. Amessis^c, C. Perigaud^e, P. Bonnette^d, S. Zefkili^c, M.-A. Mahé^b, P. Giraud^a

^a Service de radiothérapie oncologie, hôpital européen

Georges-Pompidou, Paris, France

^b Service de radiothérapie oncologie, centre René-Gauducheau, Nantes, France

^c Service de radiothérapie oncologie, institut Curie, Paris, France

^d Service de chirurgie thoracique, hôpital Foch, Suresnes, France

^e Service de chirurgie thoracique, CHU, Nantes, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : heloujoelle@gmail.com (J. Helou)

Objectifs.– Évaluer les résultats de la tomothérapie hélicoïdale pour des mésothéliomes pleuraux malins et l'impact des faibles doses sur la toxicité pulmonaire et œsophagienne.

Patients et méthodes.– De juin 2007 à mai 2011, 29 patients atteints de mésothéliome pleural malin ont reçu une tomothérapie hélicoïdale adjuvante. L'âge médian était de 63 ans (34–72). Histologiquement, 83 % des patients étaient atteints de mésothéliome pleural malin. Cliniquement, 45 % des tumeurs étaient de stade T3 et 55 % N0. Tous les patients ont été opérés par pleuro-pneumectomie extrapleurale et 35 % ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante par platine et pemetrexed. La dose médiane dans la cavité de pneumonectomie était de 50 Gy en 25 fractions.

Résultats.– Le suivi moyen était de 13 mois après la tomothérapie hélicoïdale. Les probabilités de survie globale à un et deux ans étaient respectivement de 65 et 36 %. La durée moyenne de survie moyenne à partir du diagnostic était de 16,1 mois. Les volumes pulmonaires médians recevant 2, 5, 10, 13, 15 et 20 Gy étaient respectivement de 100, 98, 52, 36, 19 et 5 %. La médiane de la dose moyenne au poumon controlatéral était de 11 Gy. Deux patients sont décédés de complications pulmonaires, trois ont souffert d'une pneumopathie de grade 3 tandis qu'une toxicité œsophagienne de grade 3-4 a été observée chez trois. Aucun impact significatif des caractéristiques cliniques et des paramètres dosimétriques relevés n'est trouvé sur la toxicité pulmonaire, cependant un V10 (volume recevant 10 Gy) de plus de 50 %, un V15 (volume recevant 15 Gy) de plus de 15 % et une dose moyenne au poumon controlatéral de plus de 10 Gy auraient une tendance à être prédictifs de toxicité pulmonaire ($p < 0,01$). La dose moyenne au poumon controlatéral semblait de plus avoir un impact significatif sur la toxicité œsophagienne ($p = 0,03$), ainsi que le V10 ($p = 0,03$).

Conclusion.– La tomothérapie hélicoïdale est une technique prometteuse dans le traitement des mésothéliomes pleuraux malins. Les faibles doses reçues par le poumon controlatéral semblent être

le facteur limitant. Il serait intéressant de les comparer à d'autres techniques d'archétherapie volumétrique.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2012.07.054>

P029

Validation clinique d'une marge de 3 mm entre les volumes cibles anatomoclinique et prévisionnel pour la tomothérapie des carcinomes du col utérin

F. Le Tinier^{*}, B. Castelain, F. Crop, N. Reynaert, T. Lacornerie, É. Lartigau, P. Nickers

Centre Oscar-Lambret, Lille, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : letinierf81@gmail.com (F. Le Tinier)

Objectifs.– L'expansion entre les volumes cibles anatomoclinique (CTV) et prévisionnel (PTV) est un sujet à l'étude dans la prise en charge des cancers du col utérin par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). L'objectif de ce travail était de valider cliniquement un concept de RCMI à faibles marges déjà proposé par une étude théorique du Princess Margaret Hospital.

Patients et méthodes.– De janvier 2009 à décembre 2011, 97 patientes âgées de 51 ± 16 ans et atteintes de cancer du col utérin de stade IB2 à IVB ont été reçues une chimiothérapie concomitante dans le cadre d'une étude prospective enregistrée, de type observatoire. En 28 fractions de 1,8 Gy, 50,4 Gy ont été délivrés dans un premier volume cible prévisionnel (PTV1) comprenant le volume cible anatomoclinique centro-pelvien et ganglionnaire et 59,4 Gy en 28 fractions de 2,14 Gy en concomitance dans un deuxième volume cible prévisionnel (PTV2) comprenant le volume tumoral macroscopique (GTV) centro-pelvien. L'expansion entre les volumes cibles anatomoclinique et prévisionnel était de 3 mm. Ce traitement était suivi d'une curiethérapie de débit pulsé de 15 Gy. Des contraintes de doses ont été fixées pour ne pas dépasser 40 Gy et 45 Gy dans 200 cm³ et 50 cm³ d'intestin grêle, 45 Gy dans 20 % de la vessie, du rectum et du sigmoïde. Des consignes permettant un contrôle des volumes vésicaux et rectaux ont été données aux patientes et une surveillance quotidienne de ces volumes a été effectuée par tomographie conique avec correction possible avant traitement.

Résultats.– Le suivi était de $12 \pm 6,5$ mois. À la fin de la tomothérapie et avant la curiethérapie, le diamètre tumoral initial de $5,3 \pm 1,8$ cm mesuré sur l'IRM est passé à $1,5 \pm 1,4$ cm. Vingt-sept récidives ont été observées, majoritairement dans les 14 premiers mois, dont 12 (12 %) locales, tous stades et situations confondus. Seules 13 patientes ont souffert de diarrhées de grade 1 ou 2 et une de grade 3. Six patientes ont souffert d'une cystite de grade I ou II. Aucune toxicité tardive de grade supérieur à 3 n'a été observée.

Conclusion.– Avec un suivi de 12 mois et l'absence de toxicité tardive sévère, le taux de contrôle pelvien était encourageant, les récidives dans la littérature étant précoces. Sous réserve d'un suivi plus long, ces résultats semblent valider en RCMI le concept de faibles marges pour les cancers du col utérin.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2012.07.055>

P030

Poster retiré.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2012.07.056>

P031

Évaluation de la dose à l'entrée délivrée par le système d'imagerie du cyclotron

G. Moan^{*}, D. Gotra, H. Joël, H. Mammar

Centre Antoine-Lacassagne, Nice, France

*Auteur correspondant.

Results: Median follow-up was 23 months. Two-year freedom from biochemical failure was 67% in the WPRT group versus 89% for POPT ($p = 0.046$). There was no difference in 2-year overall survival (95% WPRT vs. 98% POPT). There were no significant differences between the two treatment groups for bowel-related QOL, including bowel summary after 6 (94.6 WPRT vs. 94.6 POPT), 12 (94.6 WPRT vs. 91.1 POPT), or 24 (93.5 WPRT vs. 93.5 POPT) months of follow up or for bowel function or bowel bother at those same time points. No patient experienced a grade 3 or higher GI toxicity. Acute grade 2 GI toxicities occurred in 12% of WPRT patients versus 1% of POPT patients ($p = 0.002$) and were due to hydrocortisone (HC) suppository use. Late grade 2 GI toxicities occurred in 7% of the WPRT patients versus 15% of the POPT patients ($p = 0.139$), including 7 POPT and 2 WPRT patients requiring cauterization, 15 POPT and 0 WPRT patients requiring HC suppositories; 1 WPRT patient experienced grade 2 proctitis and 1 POPT patient experienced grade 2 incontinence. On univariate analysis, age ≥ 70 years, pretreatment statin use, and pretreatment blood thinner use significantly predicted for grade 2 GI toxicity.

Conclusions: WPRT resulted in higher acute grade 2 GI toxicity than POPT. However, WPRT did not result in worse EPIC bowel summary, bowel function, or bowel bother at 6, 12, or 24 months and there was no difference in late GI toxicity. Longer follow up is needed to confirm these results.

Author Disclosure: L.A. McGee: None. B.S. Hoppe: None. R.H. Henderson: None. C.G. Morris: None. R.C. Nichols: None. Z. Su: None. Z. Li: None. W.M. Mendenhall: None. C.R. Williams: None. N.P. Mendenhall: None.

2444

Nine-year Outcome and Toxicity in Patients Treated With IMRT for Clinically Localized Prostate Cancer

S. Vora, W.W. Wong, S. Schild, and G. Ezzell; *Mayo Clinic Arizona, Phoenix, AZ*

Purpose/Objective(s): To evaluate long term results and chronic toxicities observed in patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for clinically localized prostate cancer.

Methods/Materials: Three hundred two patients with localized prostate cancer treated with image guided (BAT ultrasound) IMRT between 7/2000 and 5/2005 were retrospectively analyzed. All patients had >12 months follow-up except for early deaths. Risk groups were designated based on NCCN guidelines for low risk, intermediate risk and high risk (including T3b). Biochemical control was based on the ASTRO (Phoenix) consensus definition. Chronic toxicity was measured both at peak symptoms and at last visit. Toxicity was scored based on CTCAE v.4.

Results: The median dose delivered was 75.6 Gy (range, 70.2-77.4 Gy). A total of 35.4% of patients received androgen deprivation therapy (ADT). With a median follow-up of 84.4 months (range, 4.5-136.4), local and distant recurrence rates were 5% and 8.6%, respectively. The 5-year biochemical control rates were 91.7% for low risk, 86.1% for intermediate risk, and 79.3% for high risk patients. At 9-years, biochemical control rates decreased to 77.3% for low risk, 69.4% for intermediate risk, and 52.7% for high risk patients ($p = 0.054$). ADT did not improve biochemical control in the intermediate risk group with 9-year biochemical control of 81.4% vs. 66.7% ($p = 0.52$). Univariate analysis found that clinical T-stage, Gleason score, and PSA group was prognostic for biochemical control. Peak chronic GU toxicity was Grade 1: 27.8%, Grade 2: 20.9%, Grade 3: 3.0% Grade 4: .3%. Peak chronic GI toxicity was Grade 1: 28.1%, Grade 2: 11.3%, Grade 3: 1%. At last follow-up, GU toxicity grade decreased to Grade 0: 76.8%, Grade 1: 16.2%, Grade 2: 6.3%, Grade 3: 0.7%. GI toxicity decreased to Grade 0: 88.4%, Grade 1: 9.6%, Grade 2: 1.7%, Grade 3: 0.3%. High risk group was associated with higher distant metastasis rate ($p = 0.02$) and death from prostate cancer ($p = 0.0012$).

Conclusions: This study represents one of the longest reported experiences regarding the use of IMRT for prostate cancer. IMRT was well tolerated with low late toxicity observed. Despite excellent biochemical control at 5 years, additional patients failed with longer follow-up. Subsequently, we started using image guided IMRT with implanted fiducials delivering 77.4

Gy/43 fractions with an MRI directed concurrent boost to 83 Gy in order to potentially further improve the outcome.

Author Disclosure: S. Vora: None. W.W. Wong: None. S. Schild: None. G. Ezzell: None.

2445

Demographics and Comparative Effectiveness of Surgery and Radiation Therapy in Men With Gleason Pattern 5 Prostate Cancer

J.D. Tward, W.T. Lowrance, and D.C. Shrieve; *Huntsman Cancer Institute, Salt Lake City, UT*

Purpose: A primary or secondary Gleason pattern of 5 (GP5) has been correlated with poor biochemical control after definitive therapy. We evaluated disease specific (DSS) and overall survival (OS) in men with this feature.

Methods: Subjects diagnosed between the years 2004 and 2008 with biopsy GS5, N0M0 prostate cancer were identified from the NCI SEER database and staged according to AJCC 7th edition criteria. Subjects with combined Gleason score of <8 and survival times of <3 months from diagnosis were excluded from the analysis. Kaplan Meier and Cox regression analysis was used to estimate survival and the influence of surgery, radiation therapy (RT), clinical T-stage, age, PSA, and overall Gleason score. Details important to prognosis, such as margin status, RT field design, RT dose, PSA doubling time, # of cores positives, post-treatment PSA were not evaluable and limit our analysis.

Results: A total of 13,340 subjects were identified with a median follow-up of 27 months (range, 3-59 months). The median age was 70 (range, 20-104) and median PSA was 11.4 ng/mL. Gleason pattern of 3+5, 4+5, 5+3, 5+4 and 5+5 was observed in 15.7%, 54.0%, 5.4%, 17.9%, and 7.0% of subjects. The most common clinical T stage was T1c (38.1%) and cT3-T4 disease accounted for only 9.8% of subjects. Surgery, RT, surgery and adjuvant RT, and no definitive therapy was performed in 34%, 33.7%, 7.1% and 23.5% of subjects. The 5-year OS and DSS was 71.6% and 88.1% respectively. Surgery, EBRT, EBRT+brachytherapy and surgery plus adjuvant RT had statistically equivalent OS (Hazard Ratios 1.1, 1.1, 0.8 and 0.9; $p > 0.05$) and DSS (HR = 2.0, 1.3, 1.3, 1.9; $p > 0.05$). Surgery as monotherapy trended toward adverse DSS ($p = 0.09$). No definitive therapy was correlated with statistically worse OS and DSS (HR = 2.1 and 3.3; $p < 0.01$). Increasing log(PSA) had significantly worse OS and DSS (HR = 1.6 and 2.1; $p < 0.01$). Clinical T-stage of $<T4$ and Gleason score $<5+5$ had statistically better OS and DSS than the baseline hazard.

Conclusions: Gleason pattern 5 prostate cancer has a poor prognosis. No statistically significant differences between definitive therapies were observed for overall or disease-specific survival. Performing a definitive therapy is correlated with clinically and statistically significant improvement in OS and DSS. The number needed to treat with definitive therapy to prevent one prostate cancer death is 7 persons. Amongst the 5086 persons in this study with occult disease (cT1c) found by PSA screening, 732 deaths are predicted to be preventable by definitive treatment.

Author Disclosure: J.D. Tward: None. W.T. Lowrance: None. D.C. Shrieve: None.

2446

Voxel-based Analysis of Dose for Toxicity Prediction in Prostate Cancer Radiation Therapy

G. Drean,^{1,2} O. Acosta,^{1,2} J. Ospina Arango,^{1,2} A. Simon,^{1,2} G. Cazoulat,^{1,2} P. Haigron,^{1,2} K. Gnep,³ J. Zhu,^{1,2} O. Henry,³ and R. de Crevoisier^{1,4}; ¹LTSI - Université de Rennes 1, RENNES, France, ²INSERM U1099, Rennes, France, ³Centre Eugene Marquis - Département de Radiothérapie, RENNES, France, ⁴Centre Eugene Marquis - Département de Radiothérapie, Rennes, France

Purpose: Toxicity predictive models in prostate radiation therapy are traditionally based on dose volume histograms, wasting 3D dose distribution information. They are then inappropriate to localize regions of the organs at risk (OAR) involved in toxicity, which is crucial in IMRT inverse

planning. The goal of the study was to assess the relationships between side effects and 3D dose distribution using voxel wise statistics.

Materials/Methods: One hundred sixteen patients (pts) received a dose of 80 Gy in the prostate by IMRT. Rectal and bladder toxicities were analyzed: for acute toxicity using the CTCAE.V3 and for 2 year toxicity using the SOMALENT classification or bleeding scoring (at least 1 episode). The individual 3D CT scans and planned dose were non-rigidly registered towards a template in a 2 step process: (i) CT scans were rigidly registered towards the template; (ii) a non-rigid hybrid registration based on the demons algorithm was implemented to align the organs. Dice scores were computed for each pt organ. The statistical analysis was performed only for pts being properly registered (Dice score > 0.7). A two-sampled t-test was performed at a voxel-basis leading to the computation of 3D maps for both, dose differences and False Discovery Rate corrected *p* values between the mean dose of pts having or not toxicity. Voxels having significant *p* values in the dose difference were characterized in terms of absolute volume, mean dose difference and localization in the OAR, which was defined as the distance to the prostate and the seminal vesicles surfaces.

Results: Median follow-up was 31 months (6 to 64). Grade 1 and 2 rectal acute toxicity rates were 26% and 4% respectively. Two year rectal toxicity (> grade 2) and bleeding rates were 9% (95% CI: 3-14) and 20% (95% CI: 12-27). Two year bladder toxicity (> grade 2) and bleeding rates were: 19% (95% CI: 11-26) and 5% (95% CI: 1-9). Median Dice score were 0.75 (SD:0.12) for the rectum and 0.92 (SD:0.13) for the bladder, leading to the inclusion of 74 pts and 107 pts for the rectal and bladder toxicity analysis, respectively. 1) For the rectum: significant difference of dose was found in large regions (Table). More than 90% of them were within the 1st cm (anterior wall). 2) For the bladder: no voxel was found significant.

Conclusions: Our voxel-wise method allows the highlighting of rectal regions that may be involved in rectal toxicity and was not informative for the bladder. This promising approach should be more investigated by increasing both the number of pts and testing different registration methods.

Poster Viewing Abstract 2446; Table

Significant (<i>p</i> < 0.01) voxel characteristics	2 years ≥ rectal bleeding	2 years ≥ grade 2 rectal toxicity
Absolute volume (mm ³)	2259	4233
Dose difference (Gy, mean)	8.1	10.2
Distribution (%) of the voxel		
by distance of the voxel		
from the prostate and seminal vesicles		
5 mm	16%	49%
10 mm	97%	94%
15 mm	100%	95%
20 mm	100%	95%
30 mm	100%	95%

Author Disclosure: G. Drean: None. O. Acosta: None. J. Ospina Arango: None. A. Simon: None. G. Cazoulat: None. P. Haigron: None. K. Gnep: None. J. Zhu: None. O. Henry: None. R. de Crevoisier: None.

2447

Random Forest are Strong Competitors of Published NTCP Models for Rectal and Bladder Toxicity Prediction

J. Ospina,^{1,2} J. Zhu,^{1,3} E. Le Pris  ,⁴ A. Bossi,⁵ P. Haigron,¹ K. Gnep,⁴ V. Beckendorf,⁶ O. Acosta,¹ A. Simon,¹ and R. de Crevoisier⁴; ¹INSERM U1099, Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image, Université de Rennes 1, Rennes, France, ²Universidad Nacional de Colombia - Sede Medellín, Escuela de Estadística, Colombia, ³Laboratory of Image Science and Technology, Southeast University, Nanjing, China, ⁴Centre Eugène Marquis, Département de Radiothérapie, Rennes, France, ⁵Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, ⁶Centre Alexis Vautrin, Département de Radiothérapie, Nancy, France

Purpose/Objective(s): In case of prostate 3D conformal radiation therapy (3DCRT) the objectives were: *to assess the predictive capabilities of

random forest (RF) to predict late rectal and bladder toxicity; *to compare the performance of RF with respect to the classical normal tissue complication probability (NTCP) models.

Materials/Methods: Four hundred thirty-seven patients (pts) received 3DCRT for prostate cancer to a median total dose of 78 Gy (70 to 80 Gy), 2 Gy/fraction. Pts were selected based on the availability of the dose-volume histograms. Median age was 67 years (45-78). History of abdominal or pelvic surgery, anticoagulant therapy and diabetes were observed in 30%, 15% and 6% of pts, respectively. The data were collected prospectively for 42% of pts. Rectal and bladder toxicities were analyzed according to the SOMALENT classification (> Grade 2). The analyses were done with RF, a classification methodology based on CART and bootstrap, to generate a RF NTCP model, using the mentioned variables. For each follow up endpoint, the data was split into training (75%) and validation (25%) data sets. Then, a RF was trained on each training data set. The same procedure was followed using 6 published NTCP models: Lyman-Kutcher-Burman (LKB), Logit EUD, Poisson EUD, Källman, Schultheiss and Parallel models. The model parameters were identified by maximum likelihood. To compare the models, the predictive capabilities were assessed using ROC analysis and binary logistic regression with the actual patient outcome as the dependent variable and the estimated NTCP value as the input.

Results: Median follow-up was 62 months (6 to 155). Two-, 3-, 4- and 5-year grade ≥ 2 rectum toxicity rates were: 12% (95% CI: 9-15), 17% (95% CI: 13-20), 19% (95% CI: 15-23) and 21% (95% CI: 17-25), respectively. For the bladder 2-, 3-, 4- and 5-year grade ≥ 2 toxicity rates were: 13% (95% CI: 6-16), 15% (95% CI: 12-19), 17% (95% CI: 13-21) and 21% (95% CI: 16-25), respectively. The table shows that ROC AUC for the RF were superior to the best one among the 6 published NTCP models in almost all cases. Using the validation data, the associated *p* value to the RF NTCP value in the logistic regression was < 0.01 for 2- and 3-years rectal toxicity, whereas none NTCP value from traditional NTCP models resulted significant.

Conclusions: RF NTCP models appear to be strong competitors of published NTCP models in predicting rectal toxicity and they seem to be promising in predicting bladder toxicity, with a high potential in IMRT planning.

Poster Viewing Abstract 2447; Table AUC for late rectal and bladder toxicity prediction using RF and classic NTCP models

	Rectum		Bladder	
	Random forest	Best published NTCP model	Random forest	Best published NTCP model
2-years	0.73	0.63 (Parallel)	0.72	0.67 (LKB)
3-years	0.65	0.58 (Källman)	0.79	0.66 (Källman)
4-years	0.71	0.60 (Källman)	0.73	0.70 (Parallel)
5-years	0.76	0.62 (Källman)	0.69	0.69 (Källman)

Author Disclosure: J. Ospina: None. J. Zhu: None. E. Le Pris  : None. A. Bossi: None. P. Haigron: None. K. Gnep: None. V. Beckendorf: None. O. Acosta: None. A. Simon: None. R. de Crevoisier: None.

2448

Critical Utility of Ultrasensitive PSA for High-Risk Patients Eligible for Adjuvant Radiation Therapy Following Radical Prostatectomy

C.R. King, R.E. Reiter, J. deKernion, M.L. Steinberg, and D.S. Finley; University of California Los Angeles, Los Angeles, CA

Purpose/Objectives: To critically assess the utility of ultrasensitive PSA (uPSA) following radical prostatectomy (RP) in the management of high-risk patients (pT3 or + margin) eligible for adjuvant radiation therapy (ART).

Materials/Methods: Between 2000 and 2010, 72 men who underwent RP with either pT3 (21 pts, 29%) or + surgical margins (51 pts, 71%) were

Document Chinois

摘要

作为一种局部治疗手段，放射治疗的目的在于通过提高靶区剂量和减少靶区周围正常组织放射损伤来不断提高肿瘤的局部控制率，以进一步提高癌症患者的生存率和改善生存质量。

调强放射治疗技术（Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT）通过设置肿瘤靶区和周围正常组织的剂量分布目标，优化得到各照射野方向最理想的剂量投射强度，再通过控制多叶光栅准直器生成若干小的照射野，来进一步提高肿瘤施照精度，降低正常组织受到的辐射剂量。

然而，肿瘤发病位置通常位于患者体内，射线穿透人体的同时必定会穿过某些正常组织，而且 X 线的侧向散射也增加了靶区周围正常组织受辐射的剂量，因此，再精确的放疗技术也无法避免靶区周围正常组织的误照射，从而引起放疗并发症的出现。某些急性的放疗并发症可能出现在患者接受放疗的过程中，由此可能拖延患者的治疗进度，更严重的可能影响放射治疗的顺利实施，从而降低了肿瘤控制概率和患者生存率；某些晚期放疗并发症出现在接受放疗后的 3 个月~5 年的时间内，降低了患者的生存质量，为患者带来了更多的痛苦。

因此，需要有一种针对放疗引起并发症的预测技术，它能够在放射治疗实施之前，对患者出现某种并发症的概率做出预测，以此为参照，可以调整患者的治疗方案，或者对两种不同的治疗方案作出量化的对比。更进一步，我们希望将这种预测指标用于调强放射治疗技术过程中，约束患者正常组织受到的辐射剂量，达到降低并发症概率的目的。

本文致力于放疗并发症预测模型的研究，总结已有的预测模型，拟合各模型参数并对比各模型在预测不同类型正常组织并发症时表现出的能力和特性，在此基础上将不同的并发症预测因子设计成 IMRT 优化目标函数，降低调强放疗中正常组织受到的辐射剂量，并提出对现有模型的改进。概括全文的研究成果和贡献，主要有如下几个方面：

首先，结合前列腺癌和非小细胞肺癌放疗产生的并发症拟合得到不同 NTCP 模型参数，并对各模型预测能力进行了对比分析：总结文献中提出的六种正常组织并发症概率（Normal Tissue Complication Probability, NTCP）模型，并逐一分析各模型结构、参数及相互关系；针对前列腺癌放疗引起的直肠和膀胱晚期并发症，拟合六种 NTCP 模型在预测 2~5 年不同随访时间出现并发症概率时对应的模型参数，在此基础上对比六种模型的特点和预测能力；针对非小细胞肺癌放疗引起的急性放射性食管炎，拟合 NTCP 模型预测参数，并以 NTCP 为工具分析肿瘤化疗对引起放疗并发症的影响。

其次，研究了等效均匀剂量（Equivalent Uniform Dose, EUD）模型在前列腺癌调强

放疗中的应用，包括：分析 EUD 模型结构及不同参数值对应的不同组织生物特点；原创性地提出将膀胱壁组织按照与前列腺靶区的相对位置分为近靶区和远靶区两部分，并分别给出不同的 EUD 参数，在商业 IMRT 计划系统上验证该方法对降低正常组织剂量及并发症概率的有效性。

然后，研究了生物预测模型在调强放疗计划优化中的应用，包括：针对四种物理准则和三种生物准则，分别设计约束项和约束函数，构造可用于调强放疗的优化目标函数；以 NTCP 生物准则为例，通过实验验证了生物准则应用于调强放疗计划设计的可行性和有效性。

最后，用生物效应剂量（Biological Effective Dose, BED）参数改进了传统的 NTCP 模型，包括：从线性-二次模型推导出描述物理剂量和生物剂量之间等效转换关系的生物效应剂量模型，并借助该模型，对传统 NTCP 模型进行改进，使其能够对不同分次剂量照射引起的正常组织不同并发症概率进行区分和预测；通过实验数据，验证改进后 NTCP 模型对不同分次剂量放疗后产生并发症的预测能力，分析了其作用原理及其对临床工作的意义。

关键词：肿瘤，调强放射治疗，并发症，预测模型，等效均匀剂量，生物效应剂量，正常组织并发症概率，肿瘤控制概率。

ABSTRACT

As a local treatment method, radiotherapy aims to raise the tumor local control probability by increasing dose on tumor target and decreasing the irradiation induced complications of normal tissue, in order to improve the survival rate and life quality for the patients.

By setting the dose distribution objectives for both tumor target and organ at risk (OAR), intensity modulated radiation therapy (IMRT) achieves the best dose irradiation fluence for each beam. And then, a large number of sub-fields are shaped by multi-leaf collimators in order to get more accurate irradiation and release normal tissues.

However, the tumor is normally surrounded with normal tissues, which are inevitable to be irradiated by X ray and its scattering. Even the most accurate radiotherapy techniques can not avoid dose on normal tissue and the presentation of irradiation toxicity. Some acute complication, which appear during the treatment and prolong or even block the course, will reduce the cure rate and survival rate. Some late toxicity, that appears from 3rd month to 5th year after treatment, reduce patients' life quality and bring them more pain.

Therefore, a kind of complication predictive technique is needed, which can predict the toxicity rate before treatment and can be used to compare treatment schemes quantitatively. Further more, this predictive factor should better be used in the IMRT optimization process by constraining dose on normal tissue, and finally decrease the complication probabilities.

The objective of this thesis is to study the complication predictive models, to summarize, fit and compare the existing predictive models at predicting different normal tissue complications. And based on them, the next step is to convert different predictive factors into IMRT optimization objective functions, which can reduce the dose on normal tissue in IMRT radiotherapy. Finally, an improvement is proposed for the traditional normal tissue complication probability (NTCP) model.

Research achievements and contributions are summarized as follows:

First, based on the complications from prostate and non-small-cell lung cancer radiotherapy, different NTCP models were identified and compared, including: the

existing 6 NTCP models from literatures were summarized and their structures, parameters and relationships were analyzed; the parameters for all the 6 NTCP models at predicting late rectal and bladder toxicities at 2~5 years follow-up times after prostate cancer radiotherapy were identified, and their predictive capabilities and characteristics were compared; the parameters for one NTCP model at predicting non-small-cell lung cancer radiotherapy induced acute esophagitis were identified, and the affects of chemotherapy to irradiation toxicity were analyzed using this NTCP model.

Second, the application of equivalent uniform dose (EUD) model in prostate cancer IMRT was studied, including: the structure characteristic and different parameter meanings were analyzed for EUD model; a strategy was proposed originally: to separate bladder wall into two different parts according to the relative position with prostate tumor target, and to set different parameter values for them, and then the effectiveness at decreasing dose on OAR on commercial IMRT platform was tested.

Third, the application of biological predictive models was studied in IMRT optimization, including: constrain functions and construct optimization objective functions were established for 4 physical criteria and 3 biological criteria; the feasibility and the effectiveness of biological criterion application were tested in IMRT.

Fourth, the traditional NTCP model was improved with biological effective dose (BED), including: the BED model, which describes the transform relationship between physical and biological dose, was derived from linear-quadratic model; based on this model, the traditional NTCP model was improved to be able to predict different toxicity probabilities after different fractionation treatment separately; the predictive capability, the theory and the clinical significance of this improvement were tested.

Keywords: tumor, intensity modulated radiation therapy, complication, predictive model, equivalent uniform dose, biological effective dose, normal tissue complication probability, tumor complication probability.

目录

摘要	I
ABSTRACT	III
目录	V
本文常用略语说明	VIII
第一章 绪论	9
1.1 恶性肿瘤调强放射治疗	9
1.1.1 放疗技术的发展	9
1.1.2 IMRT 计划设计	11
1.1.3 IMRT 计划优化	13
1.1.4 前列腺癌 IMRT	14
1.1.5 肺癌 IMRT	16
1.2 放疗并发症预测模型	19
1.2.1 影响放疗并发症的因素	19
1.2.2 放疗并发症（毒性）的评价分级	22
1.2.3 放射治疗并发症预测模型研究现状	24
1.3 调强放疗并发症预测面临的新课题	30
1.4 论文的主要工作	32
1.5 参考文献	33
第二章 正常组织并发症概率模型参数拟合及模型对比分析	40
——用 NTCP 模型预测前列腺癌和非小细胞肺癌放疗引起的正常组织并发症概率	40
2.1 引言	40
2.2 六种 NTCP 模型	41
2.2.1 LKB 模型	41
2.2.2 Logit-EUD 模型和 Schultheiss 模型	43
2.2.3 Poisson-EUD 模型和 Källman 模型	43
2.2.4 Parallel 模型	44
2.2.5 模型参数取值范围讨论	44
2.3 参数拟合的目标——最大似然函数	45
2.4 优化算法	46
2.4.1 确定性方法	47
2.4.2 随机方法	48
2.4.3 优化方法比较	52
2.5 用 NTCP 模型预测前列腺癌放疗引起的直肠和膀胱晚期损伤	57
2.5.1 实验介绍	57
2.5.2 入组患者情况	58
2.5.3 放疗技术	58
2.5.4 并发症评价	60
2.5.5 参数拟合方案	60
2.5.6 模型对比方案	61
2.5.7 放疗并发症预测因子	62
2.5.8 实验结果——直肠并发症	63
2.5.9 实验结果——膀胱并发症	73

2.5.10 讨论.....	82
2.5.11 结论.....	98
2.6 用 NTCP 模型预测非小细胞肺癌放疗引起的急性食管损伤.....	98
2.6.1 实验介绍.....	98
2.6.2 实验结果.....	103
2.6.3 讨论.....	105
2.7 本章小结.....	109
2.8 本章创新点.....	110
2.9 参考文献.....	111
第三章 等效均匀剂量模型在前列腺癌调强放疗中的应用研究.....	117
3.1 引言.....	117
3.2 EUD 模型概念.....	118
3.3 EUD 模型在 IMRT 中的应用基础.....	119
3.4 EUD 模型在前列腺癌调强放疗中的应用研究.....	120
3.4.1 实验目的及可行性分析.....	120
3.4.2 实验材料与方法介绍.....	121
3.4.3 实验结果.....	126
3.4.4 实验结论.....	130
3.5 本章小结.....	132
3.6 本章创新点.....	133
3.7 参考文献.....	133
第四章 生物模型在调强放疗计划优化中的应用研究.....	135
4.1 引言.....	135
4.2 调强放疗剂量分布图结构模型.....	136
4.3 通量图优化模型及构造优化目标函数.....	137
4.3.1 物理因子约束函数.....	138
4.3.2 生物因子约束函数.....	141
4.4 NTCP 模型在 IMRT 计划优化中的应用研究.....	147
4.4.1 实验设计.....	147
4.4.2 实验结果.....	148
4.4.3 讨论.....	152
4.5 本章小结.....	154
4.6 本章创新点.....	155
4.7 参考文献.....	155
第五章 用生物效应剂量参数改进正常组织损伤概率模型.....	157
5.1 引言.....	157
5.2 BED 转换和时间-剂量-分次模型.....	158
5.2.1 线性-二次模型.....	158
5.2.2 L-Q 模型的局限性.....	160
5.3 用 BED 参数改进 NTCP 模型.....	160
5.4 用改进的 NTCP 模型预测不同分次剂量照射引起的直肠和膀胱损伤.....	162
5.4.1 入组患者情况.....	162
5.4.2 实验方案.....	162
5.4.3 实验结果.....	163

5.4.4 讨论.....	167
5.5 本章小结.....	169
5.6 本章创新点.....	169
5.7 参考文献.....	170
第六章 总结与展望.....	172
6.1 全文工作总结.....	172
6.1.1 NTCP 模型参数拟合及对比分析.....	172
6.1.2 等效均匀剂量模型在前列腺癌调强放疗中的应用研究.....	173
6.1.3 生物模型在调强放疗计划优化中的应用研究.....	174
6.1.4 用生物效应剂量参数改进 NTCP 模型.....	174
6.2 未来工作展望.....	175
6.3 参考文献.....	176
致谢	178
附录 A. 评价食管急性并发症的 RTOG 分级标准和评价直肠、膀胱晚期并发症的 RTOG/EORTC 分级标准.....	179
附录 B. 评价直肠、膀胱晚期并发症 LENT/SOMA 分级标准	180
附录 C. 六种 NTCP 模型在 2~5 年随访时间出现直肠并发症的预测模型参数	182
附录 D. 六种 NTCP 模型在 2~5 年随访时间出现膀胱并发症的预测模型参数.....	184
附录 E. 用 α/β 因子修正后的 NTCP 直肠、膀胱并发症预测模型参数	186
个人简历.....	190
研究成果概述.....	191
攻读博士学位期间发表论文清单.....	192
攻读博士学位期间的其他成果.....	194

本文常用略语说明

BED	Biological Effective Dose	生物效应剂量
CRT	Conformal Radiation Therapy	适形放射治疗
EUD	Equivalent Uniform Dose	等效均匀剂量
IGRT	Image Guided Radiation Therapy	图像引导放射治疗
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy	强度调节放射治疗
MLC	Multi-Leaf Collimator	多叶准直器
NTCP	Normal Tissue Complication Probability	正常组织并发症概率
TCP	Tumor Control Probability	肿瘤控制概率

第一章 绪论

本章首先简要介绍恶性肿瘤调强放射治疗（Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT）技术的发展过程、实施方案及其在治疗前列腺癌、肺癌中所起到的积极作用；然后对本论文主要研究的放射治疗引起的正常组织并发症及其概率预测模型基本理论、国内外研究现状做详细介绍，同时提出相关研究面临的新课题。最后列出本文的主要研究成果和贡献以及全文的内容组织安排。

1.1 恶性肿瘤调强放射治疗

1.1.1 放疗技术的发展

据卫生部发布的 2009 年中国疾病死亡率统计报告显示，恶性肿瘤的死亡率已经超过心血管病、脑血管病，成为威胁国人生命的最严重的疾病之一^[1]。据世界卫生组织统计，目前恶性肿瘤的治愈率约为 55%，其中，放射治疗的贡献度达 40%^[2]，而且约 65% 的恶性肿瘤患者在其疾病的不同阶段需要接受放射治疗^[3]。

自 1895 年德国物理学家伦琴（Röntgen）在实验室发现了具有穿透力的 X 射线，至 1902 年 X 射线被用于治疗皮肤癌，短短的七年间，完成了从发现到利用 X 射线的巨大变化。在随后的一百一十年间，随着医用电子直线加速器和医学影像采集设备的诞生，肿瘤体外放射治疗（external beam radiation therapy）经历了三次重大的技术革新：

传统体外放射治疗（conventional external beam radiation therapy），即二维放射治疗（2DXRT），通过传统的 X 光模拟定位技术，获取患者前后和左右方向上的二维透视图像，粗略定位肿瘤的位置，并通过肉眼观察的方法在患者体表勾画简单的照射范围，通过二维治疗计划系统（treatment planning system, TPS）控制医用直线加速器附带二级准直器（collimator）形成简单的规则或不规则矩形野，对患者体内肿瘤实施照射，如图 1.1（a）所示。这一技术的诞生，充分利用了医学影像技术带来的变革，把肿瘤治疗带入了广义上的“影像引导放射治疗（Image Guided Radiation Therapy, IGRT）”时代，使 X 线剂量的投射有了明确的靶目标。然而，传统体外放疗图像显示方式单一，肿瘤靶体积和周围危及器官的可视性较差，剂量投射方式以简单的方野为主，剂量分布的适形度及均匀性较差，靶区周围正常组织也接受高剂量的照射，放疗并发症出现概率高，从而影响了更高处方剂量的投射。

随着现代计算机技术和医学影像技术的发展，肿瘤的放射治疗进入了三维适形放疗（3D-conformal radiation therapy, 3D-CRT）时代，其中 CT 模拟

(CT-simulation) 和三维计划 (3D-radiation therapy treatment planning, 3D-RTP) 是实现三维适形放疗的关键步骤和关键技术。CT模拟是将患者在治疗体位下进行CT扫描, 把CT图像传入三维计划工作站, 通过在断层图像上勾画肿瘤靶区和周围正常器官并进行三维数字重建得到感兴趣区的图像显示方式; 三维计划是在模拟三维图像的基础上, 通过三维TPS设置照射等中心、射野角度, 并在射野方向观 (beam's eye view, BEV) 界面调整多叶准直器 (multileaf collimator, MLC) 以适形靶区的形状变化, 如图 1.1 (b), 并调用三维剂量计算模型模拟X射线在人体中的空间剂量分布, 最终通过剂量-体积直方图 (dose-volume histogram, DVH) 评价肿瘤及各正常组织受照射剂量^[4, 5]。三维计划与二维计划的最大差别在于体积概念的引入: 三维计划对肿瘤靶区和危及器官的定义包括了整个肿瘤靶体积和危及器官体积; 射野几何参数和射野大小形状的设计考虑对整个靶体积的照射; 剂量计算模型为三维模型, 考虑射束在各个方向的散射、组织不均匀性校正等; 三维计划采用任意切面二维剂量分布图、三维剂量分布图、DVH图全面评价靶体积的剂量分布、治疗体积与计划靶区的三维适形度以及危及器官的体积剂量。3D-CRT使靶区受到确切的适形的高剂量照射的同时, 使周围正常组织的受照射剂量大大减少, 从而为靶区的增量创造了条件^[6]。大量临床研究表明, 这项新技术不但提高了肿瘤局部控制率, 减少了放射反应和后遗症, 而且其具有较好的成本效益 (cost effectiveness) ^[7-10]。

调强放疗, 全称为“强度调制放射治疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT)”, 是继 3D-CRT后放疗技术的又一次革新^[11]。IMRT充分利用TPS和加速器准直系统, 通过将照射野分成若干小子野 (sub fields) 的方式调整照射野内输出剂量的强度分布, 得到高度适形的靶区三维剂量, 从而在不增加甚至减少周围正常组织受照剂量的前提下, 达到增加靶区剂量, 提高治疗增益比的目的。IMRT尤其适用于肿瘤靶区形状复杂或者与周围正常器官位置紧邻的情况, 如图 1.1 (c), 肿瘤靶区环绕脊髓呈半圆形分布, 仅使用 3D-CRT技术在BEV方向以大野形式适形肿瘤轮廓无法获适形度高、均匀性好的剂量曲线分布, 而且无法避免对危及器官 (脊髓) 的误照; 而调强放疗技术可以通过将每个照射角度上的大野分割成若干小子野的形式调整照射野投射强度的分布, 对肿瘤靶区实施均匀的剂量投射, 同时在多个角度避免小子野对脊髓的直接照射, 有效降低了危及器官的受照剂量。

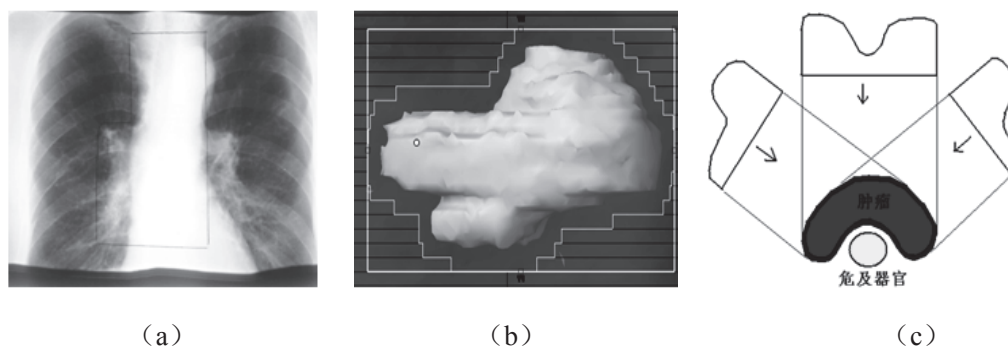


图 1.1 三种肿瘤体外放射治疗技术 (a) 普通外照射 (b) 适形放疗 (c) 调强放疗

1.1.2 IMRT计划设计

调强放疗通过调整照射野内的照射强度分布，使得靶区三维适形度提高，在减少正常组织受照剂量的同时提高靶区剂量，提高肿瘤放射治疗的增益比。这些优势的取得，是以精确计划为前提的。IMRT 计划设计的基本过程包括如下六个方面：

1.1.2.1 导入患者个人信息和定位图像

患者的个人信息包括姓名、住院号及肿瘤发病部位等。定位图像是从模拟定位影像设备获取的患者 CT 断层图像和其他功能影像学信息，包括磁共振 (MRI) 或者正电子发射断层 (Positron emission tomography, PET-CT) 图像等。将这些信息通过磁盘拷贝或者网络传输的方式导入到 TPS，作为制定放疗计划的基础和依据。

1.1.2.2 图像重建和配准

对导入 TPS 的断层 CT 图像进行三维重建，建立一组图像层间位置关系，构成人体轮廓和体内各脏器的三维分布空间。图像配准是建立两组不同影像序列之间的空间位置关系的过程，包括异机配准和同机配准两种：如对于颅内肿瘤，可借助磁共振图像对软组织显像更清晰的特点，将 CT 与 MRI 进行异机配准，从而辅助识别颅内肿瘤和正常组织结构；如对于有远端转移或者解剖结构不清晰的肿瘤，可借助 PET-CT 对肿瘤病灶高代谢从而摄取显像剂能力强的特点，将 CT 与 PET 图像进行同机配准，辅助诊断肿瘤结构，帮助确定和查找肿瘤的精确位置。

1.1.2.3 勾画肿瘤靶区及正常组织结构、给定处方剂量

在获取三维重建后人体图像空间的基础上，根据 ICRU (International Commission on Radiation Units) 50 号报告和 62 号报告^[12, 13]，需要定义的靶区包括大体肿瘤 (gross tumor volume, GTV)、临床靶区 (clinical tumor volume, CTV)

和计划靶区 (planning tumor volume, PTV)。医生根据导入TPS的患者图像及其他临床诊断信息, 完成对GTV和CTV的勾画。PTV综合了肿瘤内靶区 (internal tumor volume, ITV) 和计划靶区, 在考虑到肿瘤照射过程中出现的器官移动和摆位误差两方面的情况下, 对肿瘤边界设定一个外放区间 (margin), 通常由TPS自动扩展产生, 其大小取决于器官运动幅度与摆位误差大小。最终, 由医生给定处方剂量和靶区周围危及器官耐受剂量。

1.1.2.4 采用逆向方式确定照射野参数

利用多叶准直器 (Multi-Leaf Collimator, MLC) 生成逆向调强放疗计划的过程, 需要物理师手动确定照射野方向和射线能量, 然后定义一个数学上的最优化问题, 用问题的目标函数和 (或) 约束条件描述临床处方剂量要求 (比如用目标函数描述靶区的处方剂量, 用约束条件描述靶区剂量均匀度要求和正常组织的耐受剂量要求)。然后由TPS求解最优化问题, 给出一组最优的射野参数和相应的剂量分布^[14]。在此基础上, 由TPS在每个照射野方向生成若干小子野序列, 将优化得到的照射野内各点不同的投射强度体现为不同的投射剂量。子野生成方式包括静态调强 (step&shoot) 和动态调强 (sliding window) 两种, 前者是将射野要求的强度分布进行分级, 利用MLC形成的多个子野进行分布照射, 其特征是每个子野照射完毕后, 照射切断, MLC调到另一个子野位置, 再继续照射, 直到所有子野照射完毕, 所有子野的流强相加, 形成要求的强度分布^[15-17]; 后者则利用多叶光栅相对应的一对叶片的相对运动, 实现对射野强度的调节, 其特征是叶片运动过程中, 射线一直处于“BEAM ON”的位置, 剂量率不变^[16]。

1.1.2.5 放疗计划评估

对于逆向调强放疗计划, 通常从以下两个方面进行评估:

首先, 判断治疗计划是否可以顺利执行, 如果计划参数超出了加速器的允许范围, 即该计划不能顺利实施, 则必须对其做出修改; 其次, 评价治疗计划是否满足临床处方剂量要求, 包括靶区体积被处方剂量包绕情况、靶区剂量适形度指数 (conformal index, CI)、均匀性指数 (homogeneous index, HI) 以及危及器官是否超过限制剂量, 如果有任何一方面不能满足, 则必须对优化参数做出调整, 争取满足临床要求。

1.1.2.6 导出治疗计划报告和传输射野数据

在医生和物理师同时确认一个计划之后, 由物理师导出计划报告, 包括射野参数列表、靶区剂量分布、分次剂量实施计划以及靶区和危及器官的 DVH 图。然后, 将计划通过磁盘或网络方式传输至医用直线加速器控制服务器, 以备执行计划时调用。

1.1.3 IMRT计划优化

调强放疗计划设计的目的是达到肿瘤治疗临床要求，包括确定射线种类、射线能量、射野方向及数目、子野形状和权重等参数。放射治疗是通过物理手段实现生物学目的，因此计划优化时，通常将临床目标转化为物理目标或生物学目标，并以数学模型的形式表达，通过物理优化或生物优化来实现^[18]。

1.1.3.1 物理优化

物理优化是目前在商业TPS中广泛应用的优化方法，它比生物优化更为直观^[19]，对于有经验的放疗科医生和物理师，可以有针对性地定义肿瘤靶区及危及器官在一定体积下接受的照射剂量，这种基于剂量-体积目标函数的优化概念具有明确的放射物理学意义，应用灵活^[20]，是计划优化中最实用的目标函数^[21]。然而，物理优化存在的主要问题是临床指定的剂量-体积目标或者约束条件通常不是能够实现的最优值，因此可能出现优化问题没有可行解或者找到的可行解非最优的情况。由于个别肿瘤或正常组织的剂量-体积效应关系并不完全明确，比如前列腺癌放疗中造成的膀胱损伤，通过对临床观察数据的分析，有研究认为该损伤与膀胱受到的高剂量照射体积密切相关，表现出串型器官特征^[22-29]，另有研究认为与膀胱受到的低剂量照射体积密切相关，表现出并型器官特性^[30, 31]，也有研究认为上述两种特征兼而有之，表现出串-并型特征^[31]，因此需要医生和物理师进一步探索新的目标函数或使用生物优化模型。

1.1.3.2 生物优化

肿瘤放射治疗的基本原则，是在尽量降低正常组织受照射剂量的情况下提高对肿瘤靶区的照射剂量，于此相对应的生物学评价指标是“正常组织并发症概率”即 NTCP (Normal Tissue Complication Probability) 和“肿瘤控制概率”即 TCP (Tumor Control Probability)。因此，常用的生物优化模型包括无并发症的肿瘤控制概率模型、NTCP、TCP 及其加权模型。另外，由于在模型形式及数学优化方面的优点，“等效均匀剂量模型”即 EUD 模型引起了诸多研究者的兴趣。与剂量-体积因子相比，EUD 与生物效应有更好的相关性，而且在数学形式上可以与 NTCP 和 TCP 相互转换。基于上述生物学因子开展的 IMRT 生物优化，其结果与临床效果直接相关，对于肿瘤放疗效果的评价也更有针对性。然而，目前生物优化存在着两方面主要问题，包括模型参数的不确定性和生物因子参与计划优化的可操作性，前者要求使用的生物模型参数来自于对临床长期观察结果的生物效应拟合，后者要求在得到正确模型参数的情况下利用数学及计算机工具实现目标最优化，而这些工作都还存在着诸多问题有待探讨，是目前研究的热点。

1.1.4 前列腺癌IMRT

1.1.4.1 前列腺癌流行病学

前列腺癌是欧美国家最常见的恶性肿瘤之一。在美国，前列腺癌的发病率高于肺癌，居第一位，死亡率仅次于肺癌居第二位。在西欧各国，其发病率和死亡率均居恶性肿瘤的第二位。前列腺癌的发病率近年来在各国均呈上升的趋势，我国临床前列腺癌的发病率为欧美国家的 $1/30 \sim 1/20$ ，而组织学前列腺癌的发病率和前列腺增生手术标本的组织学前列腺癌发病率约为欧美的 $1/2$ ^[32]。与前列腺癌发病有关的危险因素包括^[33]：

年龄：高龄是前列腺癌最主要的危险因素，50 岁以后前列腺癌的发病率随年龄增加而迅速上升。据统计，39 岁以下每 10 万男性人口有 1 例出现前列腺癌，40~59 岁每 103 名男性出现 1 例前列腺癌，60~79 岁每 8 个男性中出现 1 例前列腺癌。

种族：前列腺癌的发病率有明显的种族差异，中国本土前列腺癌的发病率为美国的 $1/30$ ，而美国黑人的发病率又比白人高。

遗传：在美国约 9% 的前列腺癌直接由遗传引起，但是在 55 岁以下的前列腺癌中，这一比例高达 43%。另据加拿大的统计资料，前列腺癌患者的第一代直系亲属的发病率比无家族史者高 2.62 倍

饮食：高脂饮食者前列腺癌的发病率上升 1.6~1.9 倍，而低脂肪、高纤维饮食可以降低前列腺癌的发病率。据研究，中国人移民美国后前列腺癌的发病率上升与逐渐接受西方饮食有关。我国学者研究表明，前列腺癌的发病率与饮食中的总脂肪、胡萝卜素、硒、饱和脂肪酸和动物脂肪摄入量有一定的剂量反应关系。

激素：激素水平对前列腺癌发病率的影响尚不清楚。肝硬化病人组织学前列腺癌的发生率低于普通人群发病率，循环睾酮与前列腺癌发病率的相关性尚存在较多争论。

前列腺增生：前列腺增生与前列腺癌的发生之间的关系不能肯定，虽然约 80% 的前列腺癌伴有前列腺增生，但是前列腺增生手术标本发现的组织学前列腺癌只有约 10%。另外，前列腺癌与前列腺增生好发于前列腺的不同部位，前列腺癌好发于外周区而前列腺增生好发于移行区。再者，在超微结构上，前列腺癌的腺体细胞有明确的结构改变，而前列腺增生的腺体细胞只有量的变化。

其他：瑞典科学家发现身体质量指数（body mass index, BMI）与前列腺癌的发病率有关。另外，包皮环切术、输精管结扎术和职业因素对前列腺癌发病率

的影响不能肯定。日本原子弹爆炸幸存者前列腺癌的发病率没有上升。

1.1.4.2 前列腺癌的治疗及放疗的地位

由于相对缓慢的生长方式,加上诊断时大部分病人年龄 60 岁以上,使得大部分局限性前列腺癌患者不是死于前列腺癌而是带癌死亡。所以在选择局限性前列腺癌的治疗方法时,应综合考虑患者的年龄、预期寿命、肿瘤分期、病理分级以及血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)水平等。临床统计数据显示,放疗对于治疗早、晚期前列腺癌均有显著疗效,而且放疗无创伤无痛苦更适宜高龄患者,因此放疗在前列腺癌治疗中具有重要的作用。

局限早期前列腺癌的根治性治疗手段包括根治性前列腺切除术、放射治疗和放射性同位素永久性插植治疗。根据现有资料,在预后因素相似的患者中,三种治疗手段所获得的无PSA 复发生存率和无病生存率的差异无统计学意义^[34-36]。国外对于年龄在 79 岁以上,预期寿命小于 12 年,肿瘤侵及前列腺尖部,手术难以完全切除的患者,常常优先考虑行放射治疗。其次,对于前列腺包膜侵犯,切缘有肿瘤残留, Gleason 分级达到 7 分或更高,精囊受侵,或有盆腔淋巴结转移的患者,在前列腺癌根治性切除术后,前列腺照射或全盆腔照射可以进一步提高肿瘤局部的控制率和无病生存率^[37]。此外,放射治疗在晚期前列腺癌患者转移病灶的姑息治疗中亦占有重要地位。除了外照射之外,组织间插植照射也应用于早期前列腺癌的治疗中。总之,放射治疗在前列腺癌的综合治疗中具有重要的作用。

调强放疗可以通过设置优化目标函数,使剂量在三维空间的分布能按照要求进行调节,从而降低周围正常器官如直肠和膀胱的受照射剂量,进一步提高肿瘤的治疗处方剂量,提高肿瘤的局部控制率,减少远端转移率,提高生存率,充分体现了IMRT技术在治疗前列腺癌剂量学上的显著优势。美国MSKCC肿瘤中心报道了 772 例局限期前列腺癌经高剂量调强放疗的结果^[38],其中 698 例照射 81Gy, 74 例照射 86Gy, 结果 35 例发生RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 放疗毒性分级评价标准中的二级急性直肠反应,无大于等于三级者, 31 例发生二级急性尿路反应, 1 例发生三级急性尿路反应, 3 年大于等于二级的患者晚期直肠和尿路反应分别是 4%和 15%。可见调强放疗在提高肿瘤控制率的同时未增加并发症, MSKCC等多数美国医疗机构已经将调强放疗作为治疗局限期前列腺癌的标准疗法。

1.1.4.3 前列腺癌放射治疗中临床工作面临的问题

(1) 前列腺癌的放射生物学特征

前列腺癌的放射生物学特征与许多其他恶性肿瘤不同,表现在前列腺癌的细胞周期中,静止细胞占多数,在放射治疗上,类似于晚反应组织。如果用线性二

次模型 (linear-quadratic model, L-Q model) 来表达, 则表现为低 α/β 值^[39], 这一放射生物学特性在临床放疗中具有重要的意义。由于前列腺癌的增殖细胞比例低, 潜在倍增时间长, 所以放疗过程中的再增值和加速再增值不明显, 放疗时间的略微延长不会影响肿瘤控制, 这是目前常规分割、剂量递增放疗的理论基础之一, 因为在分割剂量不变的前提下, 总剂量的增加必然导致治疗时间的延长。另外一个长期未引起足够重视的问题是分割剂量, 由于前列腺癌具有类似晚反应组织的低 α/β 值, 所以降低分割剂量的超分割和加速超分割方案并不能获得治疗增益; 相反, 在保持相同的肿瘤控制率和晚期并发症的前提下, 提高单次照射剂量可以减轻正常器官急性反应。

(2) 前列腺癌放疗中直肠和膀胱的剂量-体积关系

前列腺癌放疗过程中直肠和膀胱出现的并发症是限制提升处方剂量的直接因素。前列腺与直肠和膀胱壁在解剖空间上部分重叠, 并考虑到直肠和膀胱自身的充盈、移动和摆位误差等因素, 传统放疗和适形放疗照射野往往较大, 即使调强放疗技术通过优化每个照射野的剂量强度提高了靶区适形度、降低了周围正常器官的受量, 也无法完全避免放疗并发症的出现。临床放射生物学研究表明, 肿瘤和正常组织的放射剂量-反应关系呈“S”形, 在一定的剂量范围内, 正常组织并发症的发生率随照射剂量的升高呈直线上升, 但不同的器官表现并发症的情况与照射体积也有一定的关系。临床研究结果通常认为, 直肠表现出小体积效应, 对小体积范围内的高剂量点敏感, 而对于膀胱的体积效应尚存在争议, 有文献认为膀胱同样表现出小体积效应, 也有文献认为膀胱有一定的并型性, 较大体积的低剂量区同样与膀胱的放疗并发症显著相关。针对这一问题, 本文也将开展相关实验并对结果做出分析。

1.1.5 肺癌IMRT

1.1.5.1 肺癌流行病学

肺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一, 也是全世界目前发病率和死亡率最高的癌症。1996 年在全世界发生的肺癌病例估计有 130 万, 占全部新发生癌症的 12.18%。近年来, 世界上一些国家特别是发达国家, 肺癌发病率呈逐渐增高的趋势, 尤其是女性肺癌发病率增高的幅度更为明显^[40]。在美国, 肺癌居癌症的首位, 约占全部癌症死亡的 28.6%, 全死因死亡的 7%^[41]。从我国近年来城乡前 10 位恶性肿瘤构成来看, 肺癌已经取代肝癌成为我国首位恶性肿瘤死亡原因, 占全部恶性肿瘤死亡的 22.7%, 且发病率和死亡率仍在迅速上升。目前我国肺癌发病率每年增长 26.9%, 如不及时采取有效控制措施, 预计到 2025 年, 我国肺癌病人将达到 100 万, 成为世界第一肺癌大国^[42]。与肺癌发病有关的危险

因素包括^[33]:

吸烟: 国际抗癌研究中心 (LARC) 收集近年来世界各地所作的流行病学调查结果, 进行了全面详尽的评价, 已确定烟草为肯定致癌物。肺癌发病的危险与吸烟量及吸烟史有关, 重度吸烟者 (每天 40 支以上) 的肺癌发病率为不吸烟者的 20 倍左右; 中度吸烟者 (每天 10~20 支) 的肺癌发病率为重度吸烟者的一半左右。吸烟史的长短对肺癌发病率的影响更为显著。

空气污染: 城市空气污染主要来源于机动车辆废气、采暖及工业燃烧废物等, 从污染大气中, 已查明的致癌物有多环芳烃、脂肪族巯基化合物和一些镍化合物等。室内局部污染主要指的是环境烟草烟雾、室内用生活燃料和烹调时油烟所致的污染^[43]。

电离辐射: 瑞典进行的一项研究提示, 随着室内空气中氡含量的升高, 患肺癌的危险性也在上升。调查发现, 氡和吸烟在致癌上有协同作用, 高氡暴露吸烟者患肺癌的风险是低氡暴露不吸烟者的 25~30 倍, 比将吸烟和氡暴露的危险性简单相加高得多。

职业因素: 生产铀矿石的矿工肺癌高发已成为严重的职业性危害。在锻造、陶器制造、矿业和采石业群体中存在硅尘暴露, 调查显示硅暴露者肺癌的发病率升高, 提示硅暴露与肺癌存在相关性。职业性暴露无机砷的人群肺癌高发。无机砷是冶炼过程的副产品, 并且被用作硬化剂。在铜冶炼业工人中进行的大型回顾性研究表明, 肺癌死亡率与砷暴露之间存在量效关系。

其他^[40]: 机体免疫能力低下, 人体正常细胞中的原癌基因和抑癌基因异常改变, 失去对细胞调控的平衡能力, 即可发生肺癌。如瑞典学者 Askling 等^[44]发现类肉瘤病和肺癌发生有关。营养不良、缺乏蔬菜水果^[45]、肺部既往病史、肺癌家族史^[46]等均可能与肺癌的发生有一定关系。心理、精神因素对肺癌发生的影响亦正在越来越被人们重视。

1.1.5.2 肺癌的治疗及放疗的地位

目前, 肺癌的治疗包括手术切除、放射治疗、化疗、生物治疗、基因治疗、对症支持治疗或包括这些治疗方法的综合治疗。治疗方案的选择取决于肿瘤细胞类型、分期、患者的一般情况及症状等。外科手术治疗是非小细胞肺癌患者最主要的治疗手段, 对可完全切除和有治愈可能的绝大多数 I 期或 II 期和部分 III_A 期患者都应考虑行外科手术治疗, III_B 期或 IV 期患者仅在肿块可切除等特殊情况下才考虑外科治疗。非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌总数的 75%~80%, 临床上大多数患者确诊时属于中晚期, 失去手术切除机会, 因此放疗是治疗非小细胞肺癌的重要手段。文献报道, 约 64.3% 患者在其治疗的不

同时期需要接受放疗^[47]。

无论是周围型还是中心型肺癌患者，其肿瘤靶区周围都是正常肺组织或者食管、心脏等重要危及器官，而调强放疗技术可以提高靶区适形度、剂量均匀性，在提升靶区剂量的同时更好地保护周围正常组织，因此IMRT在治疗肺癌方面也表现出了显著的优势。Rosenzweig等^[48]报告了局部晚期NSCLC术后IMRT治疗对比二维和 3D-CRT技术的剂量学研究结果，IMRT可以显著降低心脏和肺组织的体积剂量及平均剂量，并且有更好的靶区剂量分布；Yom等^[49]采用IMRT治疗 59 例NSCLC患者，这些患者分别由于肿瘤靶区紧邻重要结构、以前接受过放射治疗以及肺功能原因要求苛刻的剂量-体积限制等因素而不能采用常规技术，中位剂量 63Gy, 84.8%患者按计划完成治疗, 6 个月总生存率和局部控制率分别为 82% 和 47%，认为在这样一个治疗难度较高的人群中，IMRT是不错的选择。M. D. Anderson肿瘤中心已经开始进行IMRT治疗NSCLC的前瞻性临床试验^[50]。IMRT对部分选择性的NSCLC患者能够体现剂量学上的优势，但不是所有患者，所以如何选择合适的病例就显得非常重要。Grill等^[51]对 18 例I~III_B期NSCLC患者进行的剂量学研究，结果显示IMRT对于有纵隔淋巴结肿大的患者及肿瘤靶区贴近食管的患者有利，否则无益。从M. D. Anderson的剂量学研究发现^[52]，IMRT增加了正常肺组织接受低剂量放疗的体积如V₅。

1.1.5.3 肺癌放射治疗中临床工作面临的问题

IMRT技术在为治疗肺癌带来剂量学优势的同时，也需要医生和物理师对治疗提供更精确的施照过程。由于IMRT将在各照射方向形成了若干小子野，因此对于肺癌的治疗，呼吸运动的控制至关重要。减少呼吸运动位移的方法可通过呼吸门控技术、控制呼吸运动和呼吸同步追踪技术解决^[53-55]。

在肺癌的治疗选择中，化疗不能作为一种根治性治疗措施，但随着新药物的不断发展，作为肺癌综合治疗的一部分，作用愈来愈突出，但化疗的毒性作用尤其是在放化疗序贯或同步应用时，应引起足够重视。本文也将结合临床随访数据，借助正常器官损伤概率模型为工具，对这一情况开展实验及数据分析。

肺癌放疗中产生的并发症主要包括放射性食管炎、放射性肺损伤、放射性脊髓炎、放射性心包炎和心肌炎等，它们的出现与放疗计划的设计、处方剂量的实施都密切相关。其中，急性放射性食管炎的出现会对患者造成不同程度的吞咽困难、吞咽疼痛、胸骨后疼痛，影响进食，拖延了放疗疗程，降低了患者的生存质量，更有多方报道称其出现可降低肺癌患者生存率^[56-58]。针对这一问题，本文也将结合临床随访数据，分析放射剂量-体积参数等对急性放射性食管炎产生的显著影响因素，建立对急性放射性食管炎的预测模型。

1.2 放疗并发症预测模型

随着放疗技术从传统的二维放射治疗发展到由 CT 影像引导的适形和调强放疗,照射精度逐步提高,一方面体现为靶区剂量分布的适形度和均匀性有了显著提高,另一方面也体现为靶区周围的正常组织、危及器官受到的误照射剂量显著降低,从而为提升治疗处方剂量提供了改善空间。然而,放疗技术的基本理论是利用电离辐射对肿瘤细胞的破坏作用杀灭癌细胞,而射线在照射肿瘤的同时,一方面从照射野方向穿过人体组织必然造成部分正常组织的误照射,另一方面无法避免射线的侧向散射影响靶区周围正常器官,因此,电离辐射能量在沉积于肿瘤靶区的同时,也不可避免地沉积于靶区周围正常组织。随着处方剂量的提高,周围正常组织受到的辐射量也相应增加,导致放疗并发症的出现。

1.2.1 影响放疗并发症的因素

正常组织放射并发症是指经过照射后造成器官或组织的某种损伤,正常组织并发症的出现是肿瘤的放射治疗过程中表现出的副反应,是放疗毒性的体现。不同部位肿瘤放疗引起的副反应差异较大,应分别研究讨论。总体上讲,影响放疗并发症的因素主要包括以下几个方面:

1.2.1.1 器官自身生物学因素

人体正常组织受自我稳定机制调控,在正常情况下,细胞的数量处于稳定状态,细胞的生死维持着精确的平衡。当某种因素造成细胞丢失,并使群体失去平衡时,正常组织将在自我调控机制作用下,加速再群体化,以迅速补充缺损。根据正常组织的不同生物学特性及对照射的不同反应性,可将正常组织分为早反应组织(early or acute responding normal tissues)和晚反应组织(slow responding or late effect tissues)两大类。早反应组织的特点是构成早反应组织的细胞更新很快,因而照射以后损伤很快表现出来,通常在治疗开始后 90 天内发生,经过适当的治疗或休息,可以在数周甚至 3 个月之内消退,一般只暂时性影响功能,为可复性反应。这类组织的 α/β 比(具体意义参见本文第五章)通常较高,受损伤后以活跃增殖来维持组织中细胞数量稳定并进而使组织损伤得到修复。晚反应组织的特点是,细胞群体的增殖很慢,增殖层的细胞在数周甚至一年或者更长时间也不进行自我更新(如神经组织),因而损伤很晚才会表现出来,通常在放射治疗开始 90 天之后发生或为急性放射毒副作用持续超过 90 天之后。晚反应组织 α/β 比较低,最突出的特征之一是病变的进行性。实验研究结果显示,人体组织中,早反应组织和晚反应组织对同样条件下照射的反应各不相同。

1.2.1.2 辐射剂量因素

放射治疗不论是根治性放疗,还是姑息性放疗,其根本目的在于给肿瘤区域

很高的治愈剂量而其周围组织和器官受到的剂量最少。它既可以通过提高肿瘤的治愈剂量和提高肿瘤的放射敏感性,也可以通过减少正常组织损伤的办法来提高放射治疗的治疗增益比(因某种治疗技术致成的肿瘤控制率与周围正常组织损伤率之比,该值正比于两者所受的剂量之比)。动物实验和临床放射治疗的实践证明,肿瘤的控制概率和正常组织的放射反应(并发症)概率随剂量的变化而变化,如图 1.2 所示。

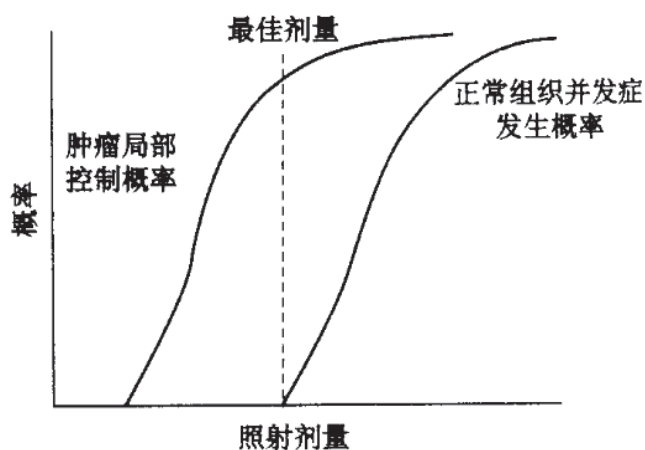


图 1.2 肿瘤控制概率和正常组织并发症概率与照射剂量的关系

各种不同组织的肿瘤,曲线的斜率、位置可能有区别,但曲线形状不随肿瘤的具体参数(如肿瘤的期别、种类等)而变化。成功的放射治疗,应在不出现正常组织并发症即在正常组织耐受剂量范围内,尽力提高肿瘤区域的治疗剂量。实验证明,肿瘤治疗剂量若有近 10% 的增加,肿瘤控制概率(TCP)几乎有 5 倍的增加(从 15% 增加到 75%)。一个好的治疗计划应在保证不出现正常组织损伤的情况下,努力提高肿瘤的治疗剂量。但对于治疗比(正常组织耐受剂量和肿瘤致死剂量之比,不受治疗技术的影响)近似等于 1 的肿瘤(图 1.2 中两条曲线靠近),肿瘤治疗剂量不可能给得很高,否则会产生严重的放射损伤。图 1.2 中的曲线说明,正确选择肿瘤的治疗剂量,并保证达到一定的剂量精确性,对控制肿瘤和减少正常组织并发症有很大影响。文献^[59, 60]给出了各种类型、不同期别的肿瘤的致死剂量和各种正常组织的耐受剂量(对应不同损伤),Marks 等^[61]综合考虑了现代放疗技术对适形和调强的广泛应用,于 2010 年对各种正常组织的耐受剂量给出了修正。

1.2.1.3 剂量-体积因素

除了辐射剂量,正常器官受照射的体积因子是影响生物效应的另一个极其重要的因素,因为,一方面,由于肿瘤体积的增加,肿瘤克隆原细胞数增多,对给定的剂量水平,治愈率将随体积的增加而减少;另一方面,照射范围的增加,有可能使重要器官或组织卷入照射野的体积增大,放射并发症概率增加。发生正常

组织放射并发症的概率依赖于组织的放射生物学类型：“并型”组织或“串型”组织。“并型”组织的放射并发症概率主要受照射体积和平均剂量的影响；“串型”组织的放射并发症概率主要决定于最大剂量。美国医学物理师协会（AAPM）和美国放射肿瘤协会（ASTRO）发起了名为QUANTEC (QUAntitative Normal Tissue models in the Clinic)的研究项目^[61]，联合 75 名医学博士、放射物理师和统计学专家历经三年时间，总结了 18 种人体正常器官在肿瘤放射治疗中出现放疗并发症的剂量-体积关系，为临床医生和物理师设计合理、优质的放疗方案提供了参考依据。

1.2.1.4 剂量-时间因素

早在 1988 年，Withers等^[62]就发现早反应组织和晚反应组织在分次放疗效应上的差别。用等效总剂量和分次剂量做图，显示晚反应组织的曲线比早反应组织的陡，说明晚反应组织比早反应组织对分次剂量的变化更敏感。加大分次剂量，晚反应组织损伤加重（与晚反应组织相比，早反应组织对分次剂量的改变不太敏感）。当每分次剂量大于 2Gy时，晚期并发症显著增加。对于肿瘤放射治疗，特别是对增殖率较高、效应快者，使用每次较小剂量可以取得较大的治疗比。分次剂量逐步下降，使晚反应组织的耐受剂量逐步上升，从而能够在相同的晚反应组织损害水平情况下获得较佳的肿瘤局部控制率。

1.2.1.5 放射敏感性因素

不同器官即使接受了相同剂量的照射，在出现并发症的程度和时间上有着显著的区别，其主要原因一方面来自于电离辐射对正常组织细胞 DNA 损伤的修复与器官放射敏感性的差异。DNA 是辐射杀伤的主要靶分子，射线可引起 DNA 蛋白质交联、单链断裂（SSB）和双链断裂（DSB），从而造成细胞的损伤；另一方面，组织损伤时，不仅要考虑细胞死亡本身，而且要考虑由细胞死亡带来的组织连锁反应，这就需要由组织的结构和动力学两个参数来解释为什么由具有相同放射敏感性细胞组成的两种组织在反应时间和严重性方面存在着重要差别。

1.2.1.6 患者病史及病理特征因素

从流行病学和临床统计学角度分析，放疗引起的并发症与患者自身的病史及病理特征也有显著相关性。因此，在分析患者群体出现放疗并发症时，不仅要关注剂量-体积因素，也应当考虑患者的病史及病理特征，比如患者的性别、年龄、KPS（Karnofsky performance status）评分、肿瘤的临床分期、淋巴结分期、体重变化、相关病史如是否患有糖尿病、肺炎、是否做过手术等。

1.2.1.7 综合治疗方案因素

孙燕教授等曾经给综合治疗下了如下的定义^[116]：“根据病人的机体状况、肿瘤的病理类型、侵犯范围（病期）和发展趋势，有计划地、合理地应用现有的治疗手段，以期较大幅度地提高治愈率及生存质量。”在放射治疗发展的初期，传统的观念还是手术或放疗的单一模式。随着对肿瘤本质认识的逐步深入，多数肿瘤的治疗模式发生了根本性的变化，即由单一治疗模式转换为多种治疗模式的有机结合。放射治疗与化疗的联合分为“诱导化疗”、“同步放化疗”、和“序贯放化疗”。放疗与化疗药物相结合治疗肿瘤技术取得了显著的疗效，但同时也增加了患者出现放疗并发症的概率。就化疗增加放疗的急性和晚期毒性反应来说，化疗药物和放射治疗的间隔期越长，毒性反应越低，放化疗同时进行的毒性反应最大。

1.2.2 放疗并发症（毒性）的评价分级

放疗的根本目的是根除靶体积内的肿瘤细胞的同时尽可能保护靶区周围的正常组织。尽管如此，即使使用最先进的放疗技术，也无法避免多种急性或晚期并发症的出现，其中有些并发症甚至是危及患者生命的。这就需要有一种统一且被广泛认可的标准，对不同器官出现的不同并发症进行量化分级，如同设定一种通用的交流平台，以实现对不同治疗方案产生的放射毒性的对比、评估。近些年，国际上不同的组织先后提出了如下几种放疗并发症（毒性）评价分级标准：

1.2.2.1 RTOG/EORTC并发症级别评价标准

在 1983 年出版的RTOG（Radiation Therapy Oncology Group）8115 号协议的基础上，Cox等^[63]利用统计学方法提出了经时间校正（time-adjusted）过的晚期并发症评分方法，被作为描述晚期损伤概率的评价标准；1985 年，对急性放射并发症的评级标准（the Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria）被提出，1990 年美国国家癌症中心（National Cancer Institute, NCI）颁布了急性放射并发症的分级标准^[64]。附录A中给出了针对食管的现行RTOG急性放射性并发症评级标准（the RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria）和针对直肠、膀胱的RTOG/EORTC（European Organization for Research and Treatment of Cancer）晚期并发症评级标准（the RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme），其中 0 表示无放疗并发症，5 表示由该放疗并发症致死。随着随访时间的延长，晚期毒性反应出现概率会增加。

1.2.2.2 LENT/SOMA并发症级别评价标准

作为在欧洲和北美洲最大的两个协调多中心协作的组织，RTOG和EORTC组建工作组来更新原有的放疗晚期毒性反应分级评价标准，这就是LENT/SOMA

(late effects of normal tissues/subjective objective management analytic) 的由来。LENT/SOMA是针对放疗引起的晚期毒性反应设定的分级评价标准,其完整内容于1995年3月间在Radiotherapy and Oncology (俗称“绿皮”)杂志和International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics (俗称“红皮”)杂志同时刊出,以期取代包括“RTOG/EORTC”等现有的晚期毒性反应分级标准^[65-69]。每个正常组织可能出现的并发症均被分为主观症状 (subjective symptoms), 客观体征 (objective signs)。对于直肠并发症的症状,主观上包括里急后重 (Tenesmus)、粘膜脱落 (Mucosal loss)、括约肌控制 (Sphincter control)、频繁排便 (Stool frequency)、疼痛 (Pain), 客观上包括出血 (Bleeding)、溃疡 (Ulceration)、肠道狭窄 (Stricture)。对于膀胱并发症的症状,主观上包括排尿困难 (Dysuria)、尿频 (Frequency)、血尿 (Hematuria)、尿失禁 (Incontinence) 和尿流量减小 (Decreased stream), 客观上包括显微镜下观察到的血尿 (Hematuria microscopic)、借助内窥镜观察到的症状 (Endoscopy)、膀胱最大体积 (Maximum volume) 以及残留体积 (Residual volume)。对每一种症状,均按照其出现的频率和程度不同,定义了从Grade1~Grade4 四个级别。临床工作经验认为,大于等于二级 (Grade2) 的放疗并发症症状是需要引起医护人员注意并需要通过医疗手段干预的。另外也给出了对应每种症状和症状级别应采取的体征管理 (management of signs and symptoms) 和相应应采取的临床诊断技术 (the findings of special analytical investigation)。附录B给出了LENT/SOMA标准对直肠和膀胱晚期毒性的分级标准。

1.2.2.3 CTCAE并发症级别评价标准

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 也称为CTC (Common Toxicity Criteria), 是一种评价癌症治疗中药物副反应的评价标准,现行最新版本4.0由美国国家癌症研究院 (NCI) 于2009年提出^[70]。美国 and 英国的多数药物试验遵循这一评价系统,包括五个级别,分别为轻度 (mild)、中度 (moderate)、重度 (severe)、危及生命 (life threatening) 及致死 (death)。

1.2.2.4 对RTOG/EORTC和LENT/SOMA两种晚期毒性分级标准的对比

随着LENT/SOMA标准于1995年被提出,有大量文章针对放疗过程中出现的某种晚期并发症,将LENT/SOMA与更早的RTOG/EORTC标准进行比较。Hoeller等^[71]对比了RTOG/EORTC和LENT/SOMA在评估放疗引起的皮肤损伤分级中的结果,实验结果表明两种标准在评价同一患者的相同症状时可能给出不同的分级结果,结论认为与RTOG/EORTC标准相比,LENT/SOMA是一种更好的晚期放疗毒性评价标准,它对RTOG/EORTC标准做出了更新; Anacak等^[72]对比了RTOG/EORTC和LENT/SOMA在评估宫颈癌和子宫内膜癌放疗中直肠和膀胱出

现并发症的毒性分级结果，结论认为LENT/SOMA标准是晚期毒性反应评级标准下一步的发展方向（future step），当然也需要多中心合作研究对其准确性予以改进。

本文工作涉及到肺癌放疗中急性食管损伤和前列腺癌放疗中的直肠和膀胱晚期损伤，因此我们针对两部分内容分别采取了RTOG标准和LENT/SOMA标准分别对急性和晚期毒性损伤进行分级评估，这一做法也得到其他文献支持^[73]。在评估直肠晚期损伤时，我们也将用自己的临床观察和模型数据对比RTOG/EORTC和LENT/SOMA两种晚期损伤分级评价标准对拟合NTCP模型参数的影响。

1.2.3 放射治疗并发症预测模型研究现状

随着肿瘤放射治疗技术的不断发展、临床经验及随访观察数据的累积，研究人员总结了与放疗并发症的出现相关的诸多因素，其主要因素是正常组织在放疗过程中接受到的辐射剂量与受照射体积之间的关系，其他因素还包括施照技术、治疗方案、病理分期等。在此基础上，自上世纪七八十年代，研究人员陆续提出了多种可以预测并发症出现的数学模型或分类工具，特别是近年来，随着影像引导放射治疗（image guided radiotherapy, IGRT）技术的发展和广泛应用，放疗并发症的预测技术不仅局限在二维数学模型，更提出了与人体解剖结构直接相关的三维预测分析技术，为精确定位放疗并发症敏感部位提供了技术依据。

1.2.3.1 放射治疗并发症预测模型的提出及其研究现状

（1）剂量-体积预测因子

在剂量-体积直方图（DVH）技术出现后，特别是三维放疗计划系统的广泛应用，为评价正常组织受照射剂量提供了定量分析工具，进而，以正常组织接受照射的剂量-体积关系预测并发症出现概率也成为最简单也最广为应用的一种评价因子。

常见的剂量-体积因子包括最大剂量 D_{\max} 、最小剂量 D_{\min} 、平均剂量 D_{mean} 和百分体积 V_d 。 D_{\max} 指全部体积中受到最大辐射剂量单元格的剂量，这里的“点”可以是一个计算单元格（dose grid），也可以是一个特定的小体积，比如法国 Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales（GETUG）组织统一将最大剂量点的评价标准定为具有最大剂量的 1.8cc 体积受到的剂量（晶体、视神经等较小器官除外）； D_{\min} 通常针对肿瘤靶体积而言，指受到辐射剂量最小的计算单元格的剂量； D_{mean} 指某体积范围内的平均剂量，其计算方法是将该体积范围分为若干小的单元格，每个单元格足够小以至于可以视为受到均匀剂量照射，然后将每个单元格

受到的辐射剂量与该单元格的百分体积相乘，然后将全部单元格的剂量-体积乘积相加；百分体积 V_d 是指大于等于 dGy 的积分百分体积）。

早期最为全面的报道是 1991 年 Emami 等^[60]给出的正常组织辐射耐受剂量表，列出了 28 种器官在 5 年随访时间中出现 5% 和 50% 并发症概率的剂量-体积关系。然而，这一研究结果受到当时技术条件限制，主要基于临床医生的工作经验和简单的放疗计划评估技术，对剂量-体积关系的描述也仅仅简单地将正常器官分割为三份，给出 1/3、2/3 和 3/3 体积受到照射出现 5% 和 50% 并发症分别对应的辐射剂量。

随着三维放疗技术，特别是适形和调强技术的广泛应用，肿瘤的施照越来越精准，使得肿瘤治疗处方剂量逐步提升的同时正常器官得到了有效地保护，再继续沿用 Emami 的剂量-体积预测因子已经显得不够精确。2007 年，美国医学物理师协会（AAPM）和美国放射肿瘤协会（ASTRO）发起了名为 QUANTEC (QUAntitative Normal TissuE models in the Clinic) 的研究项目^[61]，联合 75 名医学博士、放射物理师和统计学专家历经三年时间，通过查阅相关文献并拟合参数，总结了 18 种人体正常器官在肿瘤放射治疗（体外照射）中出现放疗并发症的剂量-体积关系，为临床医生和物理师设计合理、优质的放疗方案提供了参考依据。

剂量-体积因子可以作为评估放疗计划的标准和 IMRT 计划设计中的优化目标，但如果用来作为并发症的预测工具，仅关注了个别剂量-体积点，忽略了 DVH 提供的整个正常组织的剂量-体积信息，无法实现对每例患者的个体化预测。

（2）等效均匀剂量

等效均匀剂量（equivalent uniform dose, EUD）概念最早是由 Niemierko^[74]于 1997 年提出，可以用 EUD 公式将非均匀剂量照射下肿瘤组织的剂量转化为等效的均匀照射剂量即 EUD，且两者可以获得相同的肿瘤组织内细胞杀灭效果。随后，在 1999 年，Niemierko^[75]又将 EUD 的概念扩展为 gEUD (general EUD)，使其适用于计算正常组织内的等效均匀剂量（由于 EUD 和 gEUD 有着相同的结构和特点，因此在后文中统称为 EUD）。EUD 模型包括一个参数 a ，对于不同的正常组织， a 值的选取体现了该组织的剂量-体积效应， a 值等于 LKB 模型中体积效应因子“ n ”的倒数，即 $a=1/n$ 。与普通的剂量-体积预测因子仅考虑某一剂量阈值所覆盖的体积范围不同，EUD 将正常组织体积分为若干个体积单元，对每一个体积单元的剂量-体积关系都列入计算范围，因此具有更高的生物学特性^[76]。有文献表明，EUD 与正常组织的并发症概率有着显著的相关性^[77, 78]，因此也可以作为一种并发症风险评估指标，或者作为优化目标函数参与到治疗方案对比和 IMRT 优化过程中，协助医生和物理师制定最优的放疗方案。

(3) NTCP 预测模型

无论是最大剂量、平均剂量还是具体的剂量-体积对应关系,用上述剂量-体积因子预测放疗并发症都只是在统计研究和临床经验的基础上考虑到个别剂量-体积描述点,不能利用整条 DVH 曲线完整描述某正常组织从一个体积单元到全部体积受到照射剂量的变化趋势。而 NTCP 模型的出现解决了这一问题。

早在 1978 年, Dritschilo 等^[79]就提出了一种简单的数学模型——CPF (complication probability factor) 模型,把正常组织体积分割成若干个独立的体积单元,将每个体积单元接受的不同的照射剂量体现为不同的权重,然后对加权后的各体积单元进行简单的相加,以此作为预测该正常组织放疗并发症的指标。这一技术更像是一种评分模式,可用于粗略地对比不同的放射治疗方案。Lyman^[80]指出 CPF 是一种简单的体积加权函数,存在着几个弱点 (weakness),尤其是该模型假设并发症概率在受照射的绝对体积内的增长是无边界而且线性的 (the probability of complications arising is unbounded and linear in absolute volume of tissue irradiated)。在 CPF 模型的基础上, Wolbarst 等^[81, 82]做出了改进,最终提出了下文提到的 Parallel 模型。

LKB (Lyman-Kutcher-Burman) 模型是最为广泛熟知和应用的 NTCP 模型, Lyman^[83]首先提出了 S 形剂量效应 (sigmoid dose response, SDR) 积分模型,用来描述正常组织全部或部分体积受到均匀剂量照射后的剂量效应,随后 Kutcher、Burman^[84, 85]和 Lyman^[86]相继提出了两种 DVH 化简算法对原有 SDR 模型进行了改进,使之可用于任何部分体积照射下 NTCP 值的计算。与 LKB 模型相似, Schultheiss、Källman、Jackson 等先后提出了 Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman、Parallel 等五种二维 NTCP 预测模型,其共同特点是:六种模型都将正常组织假设为若干体积单元组成,每个体积单元足够小以至于可认为在放疗中接受到均匀的辐射剂量,然后以 TPS 提供的正常组织 DVH 曲线为基础,通过其微分形式获取每个体积单元对应的辐射剂量,再分别以不同的概率密度函数描述每个体积单元出现并发症的概率,最终以不同的积分形式对整个器官出现并发症的概率进行描述。上述六种二维 NTCP 模型的具体表达形式、模型参数及相互关系,将在本论文第二章中做详细论述。

(4) 其他预测技术

在当代放疗领域,上述两种正常组织并发症预测技术被临床医生及放射物理师广为采用。除此之外,也有大量研究人员利用信息处理领域的新技术,提出了不同的正常组织并发症预测工具。

1999 年, Munley 等^[87]利用人工神经网络 (artificial neural network) 对肺的剂

量-体积信息进行训练，建立了预测放射性肺炎的神经网络分类技术。

2004 年，Thames等^[88]提出了聚类模型（cluster model），该模型假设正常组织由大量独立功能子单元（function sub unit, FSU）组成，FSU被破坏的几率随着辐射剂量的增加而增加，但整个器官并发症的出现不仅取决于被破坏FSU的数量，而且取决于FSU的空间分布，只有当相邻的足够大的FSU集束被破坏时，该器官才表现出并发症。集束模型将不同的危及器官模拟成不同的维度空间，比如脊髓是一维，直肠壁等空腔器官是二维，肺是三维。

2006 年，Naqa等^[89]提出了交叉验证技术（cross-validation technique）预测正常组织并发症概率，该技术认为，并发症概率不仅取决于剂量分布及分次剂量，多种临床诊断因子都会影响并发症的产生。该方法将数据挖掘（data mining）和数学建模技术相结合，在诸多影响因素中找出与并发症最密切相关的若干因子，用多因素进行预测。

2008 年，Deasy等^[90]提出了基于解剖结构的并发症预测模型。这一理论的基础是认为同一器官的不同部位产生放疗并发症的概率也不同。该研究对胸部二维透视图像下的肺组织进行分区，分为上（superior）和下（inferior）两部分，结论认为下部肺组织发生放疗并发症的概率高于上部肺组织，差异有统计学意义（ $p=0.004$ ）。

2009 年，Valdagni等^[91]提出了用Nomo图预测正常组织并发症概率的方法，对每一种可能影响放疗并发症出现的因素进行加权分级，对每一例患者，仅需要逐项对照各因素的影响权值，计算综合评分，即可大体预知出现该并发症的概率。该方法提出了一种简便易用的并发症概率预测工具，可用于治疗方案对比和简单的风险评估。

2010 年，Acosta等^[92]将放疗并发症与图像引导技术相结合，利用图像配准技术建立模板，在CT图像中标识出前列腺癌放疗过程中直肠和膀胱壁上出现放疗并发症的高危区域。

1.2.3.2 NTCP预测模型参数的研究现状

Burman^[93]于 1991 年应用Lyman^[83]提出的并发症概率模型，在Emami^[60]给出的各器官临床耐受剂量的基础上，通过曲线拟合和观察的方法，给出了 27 种正常器官在接受全体积均匀照射的情况下出现 29 种放疗并发症的NTCP模型参数（ $TD_{50}(1)$, n , m ）。这一结果沿用至今，被Pinnacle等商业计划系统的生物学评估模块所引用^[94]。然而，随着精确放疗技术的发展，多数正常器官受到的是部分体积非均匀照射，继续沿用Burman给出的参数来预测放疗并发症或者以此对放疗方案作出的定量对比，其准确性必将受到影响。这就要求我们在临床观察和

数据分析的基础上, 拟合新的模型参数, 以充分发挥NTCP模型的作用。

在前列腺癌放疗引起的直肠和膀胱损伤方面, 未检索到针对膀胱损伤的研究报道, 除了 Emami 在 1991 年给出的 LKB 模型参数外, 几乎所有相关文献都是针对直肠损伤开展的研究。Fiorino 等^[115]总结了针对盆腔放疗引起的直肠晚期出血和大便失禁两种并发症开展的 NTCP 模型参数拟合研究:

对于直肠晚期出血症状, Rancati等^[96, 97]先后评价了 547 例和 1119 例患者整个直肠组织(包括直肠内容物)的剂量-体积信息并将并发症等级Grade2 和Grade3 的患者和仅有并发症Grade3 的患者分为两组分别拟合了LKB模型参数; Peeters等^[98]评价了 468 例患者直肠壁的剂量-体积信息并拟合了直肠出血并发症Grade3 患者对应的LKB模型参数; Soehn等^[99]评价了 319 例患者直肠壁的剂量-体积信息并拟合了直肠出血并发症Grade2 和Grade3 患者对应的LKB模型参数; Tucker等^[100]评价了 1023 例患者整个直肠组织(包括直肠内容物)的剂量-体积信息并拟合了直肠出血并发症Grade2 和Grade3 患者对应的LKB模型参数。上述四组研究结果显示, 拟合得到的参数 n 值, 除了Rancati对Grade2 和Grade3 组患者拟合结果为 0.24 外, 其余组 n 值普遍偏小, 均小于 0.15, 提示直肠表现出小体积效应, 对热点区域更敏感。

对于大便失禁并发症, Mavroidis^[101]和Peeters^[98]分别对整个直肠组织和直肠壁的剂量-体积信息拟合了Källman模型和LKB参数, 然而Mavroidis入组的患者只有 65 例, 因此其三个参数的置信区间都较大, Peeters则将参数 n 值固定为 1 来拟合另外两个参数 D_{50} 和 m 。因此这两组研究的结论有待进一步讨论。

在肺癌放疗引起的急性食管损伤预测方面, Chapet等^[95]分析了 101 例无法接受手术的非小细胞肺癌放疗患者的DVH数据, 拟合了LKB模型参数。研究结论认为, 新拟合的模型参数很好地描述了患者群体出现并发症的概率分布情况。然而, 该研究得出的模型参数认为食管表现出较大的体积效应, 而这一结论与多数放疗临床医生的经验不甚相符, 食管通常被认为对高剂量点敏感, 表现出小体积效应, 是较为典型的串型器官, 特别是对于接受放化疗同步治疗的患者, 其体积效应更小。Chapet的这一结论与其较小的入组病例数(101 例)有关, 所以拟合得到的模型参数置信区间也较宽 ($n=0.44$, 68%置信区间 0.25–0.79, 95% CI 0.11–1.41)。

1.2.3.3 生物学因子参与IMRT优化的研究现状

随着等效均匀剂量(EUD)、正常组织并发症概率(NTCP)等放射生物学概念被广为认知, 越来越多的研究着力于将其应用与 IMRT 计划优化过程中, 在不影响靶区剂量的前提下降低并发症概率, 简化计划设计流程, 使计划优化过程更

有针对性。

较早讨论将EUD用于调强计划优化过程的工作来自Wu等^[102, 103], 相关研究提出了一种基于EUD的优化目标函数, 然后将该目标函数用于前列腺癌及头颈部肿瘤的IMRT优化过程中, 并与物理准则(剂量-体积关系)设置目标函数的优化结果进行比较。结果认为, 基于EUD优化后的IMRT计划, 在靶区剂量不变甚至更好的情况下, 可以更有效地降低正常器官受量, 但靶区均匀性会有所降低, 致使靶区内出现热点(hot spot)。Wu同时指出, EUD参与IMRT计划优化所获得的优势, 如果仅用物理准则也可以实现, 但需要设置大量的剂量-体积约束条件, 并且需要反复调整(trial-and-error)大量参数以达到目的。Choi等^[104]也对如何用EUD构造IMRT优化目标函数进行了讨论, 提出: 当EUD参数 $a \geq 1$ 时EUD为凸函数, 当 $a < 1$ 时为凹函数, 需要对EUD求反变为凸函数。Choi等提出的这一方法比Wu等的方法更简洁, 而且通过各约束函数相加的方法, 可以更好地体现各正常组织约束函数对目标函数值的贡献。

Thieke等^[76]也做了将EUD用于IMRT的研究, 认为用EUD作为约束条件进行IMRT优化, 其结果具有更高的临床相关性(higher clinical relevance), 并提出了一种将EUD转化为优化约束条件的POCS(projections onto convex sets)方法, 该方法允许放射物理师在设计IMRT计划时可以在物理和生物约束条件中自主选择。

与EUD相比, NTCP是更为直接与患者临床表现和生存质量相关的生物学评价指标, 在如何将NTCP用于放疗计划优化的工作上, 检索到如下相关研究:

Mohan^[105]和Wang^[106]讨论了将生物学因子用于IMRT优化的方法, 构造了相同的分段线性目标函数, Mohan认为该目标函数非凸(non-convex), 故选用了模拟退火法进行优化, 而Wang用了梯度下降法。

Hristov^[107]等用物理准则构造了目标函数, 并对其凸或非凸进行了讨论, 结果认为由物理准则构成的目标函数为凸函数; Stavrev等^[108]用NTCP构造了目标函数, 并用非线性规划算法解决了优化问题, 然而非线性优化算法速度慢, 而且不能保证找到最优解。

Romeijn^[109]和Hoffmann^[110]均用EUD、NTCP等生物学因子构成了IMRT优化的目标函数, 并分别证明了如何将这一目标函数转换为凸函数, 为使用梯度下降优化算法打下了理论基础。

Li等^[111]总结对比了用生物准则和物理准则构造IMRT目标函数的各自特点, 并从实际应用的角度出发, 对比了Monaco、Pinnacle和Eclipse三种商业TPS在实现生物优化方面各自的特点, 提出了“基于生物学的放射治疗计划系统”

(biological based treatment planning system, BBTPS) 概念。

1.2.3.4 用分次剂量校正因子改进NTCP模型的研究现状

NTCP 是建立在剂量-体积关系上的一种概率模型,如果把该模型视为一个黑箱,则输入的是患者正常组织受到照射的剂量-体积信息和与该组织对应的模型参数,输出则是该正常组织出现相应并发症的概率。对于常规的 NTCP 模型,输入的剂量-体积信息应该反映的是正常组织的吸收剂量。假设面临这样一个患者群体,其中部分患者接受传统分割照射,部分患者接受大剂量分割(每次放疗剂量大于 2.0Gy)或超分割(每次放疗剂量小于 2.0Gy,每天照射 1 次以上)治疗,如果继续使用传统的 NTCP 模型和相应模型参数对该患者群体出现并发症的概率进行预测,则会出现不合理的预测结果。针对这一问题,有文献提出了用分次剂量校正因子 α/β 修正传统 NTCP 模型的方法,并针对不同组织的不同并发症进行了 α/β 因子的拟合。以前列腺癌放疗过程中引起的晚期直肠损伤为例:

Brenner等^[112]认为,直肠表现出晚反应组织的特点,拟合得到的 α/β 因子为 $5.4 \pm 1.5\text{Gy}$,这一结果也证明了超分割放疗可以提高前列腺癌治疗增益比。Marzi等^[113]试图通过模型参数拟合得到 α/β 因子,然而,由于入组患者数量有限,其结果有着相当宽的置信区间,因此考虑了降低拟合参数个数,将NTCP模型的参数固定为经典的Burman参数^[93],仅对 α/β 因子进行拟合,得到了 α/β 因子等于 2.3Gy的结论。Tucker等^[114]于 2011 年对直肠晚期损伤的 α/β 因子进行了重新拟合,用 α/β 因子修正了NTCP模型并与NTCP模型参数一起拟合得到新的参数,在此基础上评价用 α/β 因子修正NTCP模型是否会影响NTCP模型的预测效果,然而Tucker获得的 α/β 因子也有着相当宽的置信区间,包括了 α/β 因子所有可能取值的范围,而且Tucker认为没有证据表明,经 α/β 因子校正过的NTCP模型显著地改善了对并发症概率的预测结果。

1.3 调强放疗并发症预测面临的新课题

迄今为止,在对调强放疗引起的并发症进行预测的技术方面,以剂量-体积关系为基础建立了多种预测模型、开发了多种分类技术,使得放疗临床医生和放射物理师可以在治疗计划实施之前,预测患者群体出现放疗并发症的概率,选择更优的治疗方案,从而在保证疗效的前提下尽可能保护靶区周围危及器官,提高患者生存质量,进而提高患者生存率。但是,选择什么样的预测模型、不同正常组织如何选择模型参数、如何将预测模型引入放疗计划的优化过程并获得更快、更好的优化结果、如何对不同分次剂量照射下的患者群体进行分别预测,都是亟待研究的内容。

具体来说，在调强放疗并发症预测方面面临的新课题包括：

(1) 预测模型的选择

通过检索文献，总结出了六种基于剂量-体积信息的正常组织并发症概率二维数学模型。这些模型具有共同的特点，一方面都是基于正常组织的 DVH 曲线，将正常组织假设为若干小的单元格组成并将每个单元格的剂量-体积信息作为输入原始数据代入 NTCP 模型，另一方面都有各自的模型参数，部分参数具有各自的生物学意义。然而，是否每个模型都适合于用来预测各种正常组织并发症概率，各模型之间在同一种并发症的预测能力上是否存在差别，目前并未有相关研究对全部六种模型做系统对比、分析，在未来的研究工作和临床应用上，如何选择最有效和最具有针对性的预测模型，是一个需要解决的问题。

(2) 模型参数的拟合

对于某种选定的 NTCP 模型，在针对某种正常组织并发症进行模型参数拟合时，不同的文献报道中选用过不同的优化算法，包括模拟退火、非线性规划、梯度下降法等，选用哪种优化算法可以确保得到全局最优解，而且速度更快，还需要进行更为全面的对比讨论；从前期工作经验出发，针对某种 NTCP 模型和某种正常组织并发症进行 NTCP 参数拟合时，入组患者数量的大小将决定是否能获得有意义的参数值，若入组患者数即样本数量较少，很有可能无论用何种模型均无法得到有意义的模型参数，或者获得的参数具有相当大的置信区间从而失去参考价值；拟合得到的模型参数是否具有普适性，也就是说，以 A 组患者数据拟合的某器官并发症概率预测模型参数，是否可以直接用于预测 B 组患者出现该并发症的概率，这一问题也需要进一步的深入研究。

另外，膀胱是前列腺癌放疗过程中出现急慢性放疗并发症的高危器官，然而经文献检索，尚未检索到有相关研究拟合膀胱的 NTCP 模型参数并以此分析膀胱的剂量-体积效应。为了能更好地保护膀胱，降低其出现放疗并发症的概率，拟合并分析膀胱的正常组织并发症概率模型参数也是一项需要解决的问题。

(3) 预测模型在 IMRT 优化中的应用

用包含更多生物学信息的 EUD 和 NTCP 因子构成 IMRT 优化的目标函数，已经有相关报道讨论了构造目标函数的方法、将目标函数转换为凸函数的方法和优化算法，然而，这些报道均侧重于理论推导和方法讨论，并没有针对某种器官的某种并发症，应用具有针对性和特异性的模型参数来作为构成目标函数的生物学因子。如何充分利用已经治疗的患者数据及临床随访信息获取有针对性的预测模型，并将该模型应用于 IMRT 优化使后续患者获益，需要我们将前期研究付诸实际应用。

另外,目前市场上存在的三款具有生物优化或者生物评估功能的商业计划系统软件,都是欧美国家的商业化产品,个别软件也只有在最新的版本中才具备了相关功能,不仅软件本身价格昂贵,而且软件的升级也是一笔不小的费用。目前国内还没有打破这一垄断局面,没有具备生物优化或者生物评估功能的放疗计划系统出现。因此,实现生物因子在调强放疗计划优化和计划评估中的应用,进而开发出一套有自主知识产权的生物因子放疗计划系统,是我们亟待解决的问题和面临的挑战。

(4) 用分次剂量校正技术改进现有 NTCP 模型

传统 NTCP 模型,是建立在正常组织吸收剂量-体积信息之上的,通过将这一源数据代入模型进行计算,预测某患者群体出现并发症的概率,从而以此为依据选择更优的治疗方案,或采取措施降低并发症发生率。然而,传统的 NTCP 模型对剂量-体积源数据没有主动鉴别能力,对于通过不同治疗模式获取的某正常器官 DVH 曲线若完全相同,则计算得到的 NTCP 值也将相同,无法体现不同剂量分割治疗模式对正常器官损伤带来的损益。因此,需要对传统 NTCP 模型进行改进,并通过实际治疗获取的实验数据,对这一改进的效果进行验证,从而推广这一技术的应用。

1.4 论文的主要工作

作为中-法联合培养博士研究生,作者完成本论文的工作主要围绕上述肿瘤调强放射治疗并发症预测模型理论与应用面临的新课题,以及作者参与的中法合作项目“optimization of Tumor Image Guided Radiotherapy, TIGRE”(项目编号: ANR-09-BLAN-0378-01)、国家自然科学基金国际合作与交流项目“精确放疗中的图像引导与生物优化问题研究”(项目编号: 60911130370)和山东省自然科学基金项目“应用数据挖掘技术建立肺癌放疗中食管损伤预测模型”(项目编号: ZR2010HQ053)等研究任务,针对肿瘤调强放疗引起的正常组织并发症预测模型的参数拟合、模型对比分析、生物模型在调强计划优化中的应用以及利用生物模型修正传统并发症预测模型等方面,展开较为深入的研究。

论文各章的内容具体安排如下:

第一章为绪论。

第二章对 NTCP 模型进行了理论和应用研究。首先综述了经文献检索总结出的六种不同的 NTCP 模型,从模型的数学表达式、互相转换关系、参数的物理和生物学意义等方面进行了分析;针对并发症预测模型参数拟合,总结并对比了单纯形法(Simplex method)、模拟退火(Simulated Annealing)和遗传算法(Genetic

Algorithm) 三种不同的优化算法, 为开展后续的 NTCP 模型参数拟合以及生物因子 IMRT 优化奠定理论基础; 在来自法国 10 家放疗中心的 439 例前列腺癌放疗患者出现晚期直肠和膀胱损伤五年随访数据的基础上, 拟合了全部六种 NTCP 模型相应的模型参数, 并对六种模型预测并发症的能力进行了对比分析; 基于来自山东省肿瘤医院的 157 例非小细胞肺癌放疗患者出现急性放射性食管炎的随访数据, 拟合了 LKB 模型相应的模型参数, 并针对拟合结果和临床数据统计分析, 讨论不同放化疗方案对出现放疗并发症的影响。

第三章参考前期研究对正常组织并发症预测模型参数的拟合结果, 设计实验, 将前列腺癌放疗中膀胱壁组织划分为近靶区域和远靶区域, 并分别设置不同的 EUD 模型参数使之应用于前列腺癌 IMRT 计划优化过程。实验选取 53 例来自法国的前列腺癌调强放疗患者的 CT 定位图像和靶区、正常组织勾画结构, 对每例患者设计“物理准则优化”和“生物准则(EUD)优化”两种不同的计划设计方案, 通过分析靶区和正常组织受照剂量、肿瘤控制概率(TCP)和正常组织并发症概率(NTCP)等指标, 对比两种计划设计方案各自的特点, 体现前期参数拟合工作的积极意义和 EUD 在 IMRT 优化过程中发挥的显著效果。

第四章在前期参数拟合和优化算法分析的基础上, 用 NTCP 因子构建同时包含物理准则和放射生物学准则的 IMRT 优化目标函数, 实现生物因子在 IMRT 优化过程中的应用, 并通过调整优化条件权重, 分析 NTCP 生物学模型在调强放疗优化过程中降低正常组织剂量方面发挥的积极作用。

第五章提出了传统 NTCP 模型在预测并发症概率时存在的不足之处(即无法分别预测患者群体中不同分次剂量照射后出现放疗并发症的不同概率), 并对此进行改进, 利用线性-二次(linear-quadratic)模型中的 α/β 因子对传统 NTCP 模型进行分次剂量校正。通过分析来自法国 IGR (Institut de cancérologie Gustave Roussy) 的 213 例接受不同分次剂量放射治疗的前列腺癌患者数据, 拟合 α/β 因子, 并在此基础上分析实验结果, 证明对传统 NTCP 模型的修正是有着显著意义的, 从而推广 α/β 因子在正常组织并发症概率预测中的广泛应用。

第六章对全文工作进行了总结, 并对后续研究工作进行了展望。

1.5 参考文献

- [1] 《中国卫生年鉴》编辑委员会. 中国卫生年鉴.2010 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [2] Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, et al. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project [J]. Radiother Oncol, 2005, 75: 355-365.
- [3] Delaney G, Jacob S, Featherstone C, et al. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines [J]. Cancer, 2005, 104: 1129-1137.
- [4] Cheng CW, Das IJ. Treatment plan evaluation using dose-volume histogram (DVH) and spatial dose-volume histogram

- (zDVH) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 43: 1143-1150.
- [5] Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, et al. Dose-volume histograms [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21: 71-78.
- [6] Lichter AS, Ten Haken RK. Three-dimensional treatment planning and conformal radiation dose delivery [J]. *Important Adv Oncol*, 1995: 95-109.
- [7] Horwitz EM, Hanks GE. Three-dimensional conformal radiation therapy: what are the costs and benefits? [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2000, 9: 455-467, viii.
- [8] Horwitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, et al. The cost effectiveness of 3D conformal radiation therapy compared with conventional techniques for patients with clinically localized prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45: 1219-1225.
- [9] Cho KH, Khan FM, Levitt SH. Cost-benefit analysis of 3D conformal radiation therapy--treatment of prostate cancer as a model [J]. *Acta Oncol*, 1999, 38: 603-611.
- [10] Perez CA, Michalski J, Ballard S, et al. Cost benefit of emerging technology in localized carcinoma of the prostate [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 39: 875-883.
- [11] Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A, et al. Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58: 1616-1634.
- [12] Bethesda. ICRU Report 50. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. [J]. International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
- [13] Bethesda. ICRU Report 62. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). [J]. International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
- [14] 戴建荣, 胡逸民. 调强放疗的计划设计 [J]. *中国医疗器械信息*, 2005, 11: 9-12.
- [15] Bortfeld TR, Kahler DL, Waldron TJ, et al. X-ray field compensation with multileaf collimators [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 28: 723-730.
- [16] Boyer AL, Yu CX. Intensity-modulated radiation therapy with dynamic multileaf collimators [J]. *Semin Radiat Oncol*, 1999, 9: 48-59.
- [17] 胡逸民, 张红志, 戴建荣. 肿瘤放射物理学 [M]. 北京: 原子能出版社, 1999: 550.
- [18] 杨瑞杰, 戴建荣, 胡逸民. 调强放射治疗的计划优化 [J]. *中国医疗器械信息*, 2005, 11: 13-16.
- [19] Webb S. Optimisation of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing [J]. *Phys Med Biol*, 1989, 34: 1349-1370.
- [20] Deasy JO. Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints [J]. *Med Phys*, 1997, 24: 1157-1161.
- [21] Bortfeld T. Optimized planning using physical objectives and constraints [J]. *Semin Radiat Oncol*, 1999, 9: 20-34.
- [22] Cheung MR, Tucker SL, Dong L, et al. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67: 1059-1065.
- [23] Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70: 1124-1129.
- [24] Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68: 1424-1430.
- [25] Karlsdottir A, Muren LP, Wentzel-Larsen T, et al. Late gastrointestinal morbidity after three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer fades with time in contrast to genitourinary morbidity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70: 1478-1486.
- [26] Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and

- biochemical outcomes [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71: 330-337.
- [27] Lips IM, Dehnad H, van Gils CH, et al. High-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using daily fiducial marker-based position verification: acute and late toxicity in 331 patients [J]. *Radiat Oncol*, 2008, 3: 15.
- [28] Al-Ansari N, Xu G, Kollman-Bauerly K, et al. Analysis of the effect of intestinal resection on rat ileal bile Acid transporter expression and on bile Acid and cholesterol homeostasis [J]. *Pediatr Res*, 2002, 52: 286-291.
- [29] Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1250-1261.
- [30] Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 1257-1280.
- [31] Harsolia A, Vargas C, Yan D, et al. Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal radiotherapy: dose-volume analysis of a phase II dose-escalation study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69: 1100-1109.
- [32] Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology [J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 1388-1413.
- [33] 于金明, 殷蔚伯, 李宝生. 肿瘤精确放射治疗学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2003: 1134-1135.
- [34] D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, et al. Equivalent biochemical failure-free survival after external beam radiation therapy or radical prostatectomy in patients with a pretreatment prostate specific antigen of > 4 -20 ng/ml [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37: 1053-1058.
- [35] Kupelian P, Katcher J, Levin H, et al. External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage T1-2 prostate cancer: therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleason scores [J]. *Cancer J Sci Am*, 1997, 3: 78-87.
- [36] Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 517-522.
- [37] Valicenti RK, Chervoneva I, Gomella LG. Importance of margin extent as a predictor of outcome after adjuvant radiotherapy for Gleason score 7 pT3N0 prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58: 1093-1097.
- [38] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53: 1111-1116.
- [39] Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 43: 1095-1101.
- [40] 王志瑾. 肺癌流行病学 [J]. *肿瘤防治杂志*, 2002, 9: 1-5.
- [41] Shields PG, Harris CC. Cancer risk and low-penetrance susceptibility genes in gene-environment interactions [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 2309-2315.
- [42] 支修益. 我国肺癌流行病学现状分析 [J]. *中国处方药*, 2009, 2: 56-57.
- [43] Ko YC, Cheng LS, Lee CH, et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers [J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151: 140-147.
- [44] Askling J, Grunewald J, Eklund A, et al. Increased risk for cancer following sarcoidosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160: 1668-1672.
- [45] Koo LC. Dietary habits and lung cancer risk among Chinese females in Hong Kong who never smoked [J]. *Nutr Cancer*, 1988, 11: 155-172.
- [46] Gauderman WJ, Morrison JL. Evidence for age-specific genetic relative risks in lung cancer [J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151: 41-49.
- [47] Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, et al. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49: 973-985.
- [48] Sura S, Gupta V, Yorke E, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for inoperable non-small cell lung cancer:

- the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) experience [J]. *Radiother Oncol*, 2008, 87: 17-23.
- [49] Yom SS, Liao Z, Liu HH, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68: 94-102.
- [50] Chang JY, Liu HH, Komaki R. Intensity modulated radiation therapy and proton radiotherapy for non-small cell lung cancer [J]. *Curr Oncol Rep*, 2005, 7: 255-259.
- [51] Grills IS, Yan D, Martinez AA, et al. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57: 875-890.
- [52] Liu HH, Wang X, Dong L, et al. Feasibility of sparing lung and other thoracic structures with intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58: 1268-1279.
- [53] Berbeco RI, Nishioka S, Shirato H, et al. Residual motion of lung tumours in gated radiotherapy with external respiratory surrogates [J]. *Phys Med Biol*, 2005, 50: 3655-3667.
- [54] Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, et al. A new irradiation system for lung cancer combining linear accelerator, computed tomography, patient self-breath-holding, and patient-directed beam-control without respiratory monitoring devices [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56: 14-20.
- [55] Alasti H, Cho YB, Vandermeer AD, et al. A novel four-dimensional radiotherapy method for lung cancer: imaging, treatment planning and delivery [J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51: 3251-3267.
- [56] Chen M, Jiang GL, Fu XL, et al. The impact of overall treatment time on outcomes in radiation therapy for non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2000, 28: 11-19.
- [57] Cox JD, Pajak TF, Asbell S, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 27: 493-498.
- [58] Koukourakis M, Hlouverakis G, Kosma L, et al. The impact of overall treatment time on the results of radiotherapy for nonsmall cell lung carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 34: 315-322.
- [59] 胡逸民. 治疗计划的设计和執行——临床剂量学原则 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1989, 3: 152-157.
- [60] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21: 109-122.
- [61] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: S10-19.
- [62] Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy [J]. *Acta Oncol*, 1988, 27: 131-146.
- [63] Cox JD. Fractionation: a paradigm for clinical research in radiation oncology [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987, 13: 1271-1281.
- [64] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 1341-1346.
- [65] Late effects consensus conference: RTOG/EORTC [J]. *Radiother Oncol*, 1995, 35: 5-7.
- [66] Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, et al. RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 1041-1042.
- [67] Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, et al. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale [J]. *Radiother Oncol*, 1995, 35: 11-15.
- [68] LENT SOMA tables [J]. *Radiother Oncol*, 1995, 35: 17-60.
- [69] LENT SOMA scales for all anatomic sites [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 1049-1091.
- [70] Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0.

- http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/cte.htm.
- [71] Hoeller U, Tribius S, Kuhlmei A, et al. Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55: 1013-1018.
 - [72] Anacak Y, Yalman D, Ozsaran Z, et al. Late radiation effects to the rectum and bladder in gynecologic cancer patients: the comparison of LENT/SOMA and RTOG/EORTC late-effects scoring systems [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50: 1107-1112.
 - [73] Vranova J, Vinakurau S, Richter J, et al. The evolution of rectal and urinary toxicity and immune response in prostate cancer patients treated with two three-dimensional conformal radiotherapy techniques [J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 87.
 - [74] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose [J]. *Med Phys*, 1997, 24: 103-110.
 - [75] Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD) (Abstract) [J]. *Med Phys*, 1999, 26: 1100.
 - [76] Thieke C, Bortfeld T, Niemierko A, et al. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning [J]. *Med Phys*, 2003, 30: 2332-2339.
 - [77] Ebert MA. Viability of the EUD and TCP concepts as reliable dose indicators [J]. *Phys Med Biol*, 2000, 45: 441-457.
 - [78] Fleming C, Kelly C, Thirion P, et al. A Method for the Prediction of Late Organ-at-Risk Toxicity After Radiotherapy of the Prostate Using Equivalent Uniform Dose [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80: 608-613.
 - [79] Dritschilo A, Chaffey JT, Bloomer WD, et al. The complication probability factor: a method for selection of radiation treatment plans [J]. *Br J Radiol*, 1978, 51: 370-374.
 - [80] Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987, 13: 103-109.
 - [81] Wolbarst AB, Chin LM, Svensson GK. Optimization of radiation therapy: integral-response of a model biological system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982, 8: 1761-1769.
 - [82] Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy II: the critical-voxel model [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984, 10: 741-745.
 - [83] Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms [J]. *Radiat Res Suppl*, 1985, 8: S13-19.
 - [84] Kutcher GJ, Burman C, Brewster L. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21: 137-146.
 - [85] Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 16: 1623-1630.
 - [86] Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy, IV: A dose-volume histogram reduction algorithm [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17: 433-436.
 - [87] Munley MT, Lo JY, Sibley GS, et al. A neural network to predict symptomatic lung injury [J]. *Phys Med Biol*, 1999, 44: 2241-2249.
 - [88] Thames HD, Zhang M, Tucker SL, et al. Cluster models of dose-volume effects [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59: 1491-1504.
 - [89] El Naqa I, Bradley J, Blanco AI, et al. Multivariable modeling of radiotherapy outcomes, including dose-volume and clinical factors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64: 1275-1286.
 - [90] Deasy JO, El Naqa I. Image-based modeling of normal tissue complication probability for radiation therapy [J]. *Cancer Treat Res*, 2008, 139: 215-256.
 - [91] Valdagni R, Rancati T, Fiorino C. Predictive models of toxicity with external radiotherapy for prostate cancer: clinical issues [J]. *Cancer*, 2009, 115: 3141-3149.
 - [92] Acosta O DJ, Cazoulat G, et al. Atlas based segmentation and mapping of organs at risk from planning CT for the development of voxel-wise predictive models of toxicity in prostate radiotherapy [J]. *Lecture Notes in Computer Science*, 2010, 6367/2010: 42-51.

- [93] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21: 123-135.
- [94] Hårdemark B LA, Rehbinden H, Loef J, Robinson D. P3IMRT. Biological optimisation and EUD [J]. *Pinnacle white Paper*, 2004.
- [95] Chapet O, Kong FM, Lee JS, et al. Normal tissue complication probability modeling for acute esophagitis in patients treated with conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2005, 77: 176-181.
- [96] Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G, et al. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101) [J]. *Radiother Oncol*, 2004, 73: 21-32.
- [97] Rancati T, Fiorino C, Valvassori V. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy for prostate cancer: NTCP modeling [J]. *Radiother Oncol*, 2008, 88: S332-333.
- [98] Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, et al. Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: normal tissue complication probability modeling [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66: 11-19.
- [99] Sohn M, Yan D, Liang J, et al. Incidence of late rectal bleeding in high-dose conformal radiotherapy of prostate cancer using equivalent uniform dose-based and dose-volume-based normal tissue complication probability models [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67: 1066-1073.
- [100] Tucker SL, Dong L, Bosch WR, et al. Fit of a generalized Lyman Normal tissue complication probability (NTCP) model to grade ≥ 2 late rectal toxicity data from patients treated on protocol RTOG 94-06. [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69: S8-9.
- [101] Mavroidis P, al-Abany M, Helgason AR, et al. Dose-response relations for anal sphincter regarding fecal leakage and blood or phlegm in stools after radiotherapy for prostate cancer. Radiobiological study of 65 consecutive patients [J]. *Strahlenther Onkol*, 2005, 181: 293-306.
- [102] Wu Q, Mohan R, Niemierko A, et al. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52: 224-235.
- [103] Wu Q, Djajaputra D, Wu Y, et al. Intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-guided dose-volume objectives [J]. *Phys Med Biol*, 2003, 48: 279-291.
- [104] Choi B, Deasy JO. The generalized equivalent uniform dose function as a basis for intensity-modulated treatment planning [J]. *Phys Med Biol*, 2002, 47: 3579-3589.
- [105] Mohan R, Mageras GS, Baldwin B, et al. Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments [J]. *Med Phys*, 1992, 19: 933-944.
- [106] Wang XH, Mohan R, Jackson A, et al. Optimization of intensity-modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices [J]. *Radiother Oncol*, 1995, 37: 140-152.
- [107] Hristov DH, Fallone BG. A continuous penalty function method for inverse treatment planning [J]. *Med Phys*, 1998, 25: 208-223.
- [108] Stavrev P, Hristov D, Warkentin B, et al. Inverse treatment planning by physically constrained minimization of a biological objective function [J]. *Med Phys*, 2003, 30: 2948-2958.
- [109] Romeijn HE, Dempsey JF, Li JG. A unifying framework for multi-criteria fluence map optimization models [J]. *Phys Med Biol*, 2004, 49: 1991-2013.
- [110] Hoffmann AL, den Hertog D, Siem AY, et al. Convex reformulation of biologically-based multi-criteria intensity-modulated radiation therapy optimization including fractionation effects [J]. *Phys Med Biol*, 2008, 53: 6345-6362.
- [111] Li XA, Alber M, deasy JO, et al. The use and QA of biologically related models for treatment planning: Short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM. [J]. *Med Phys*, 2012, 39: 1386-1409.
- [112] Brenner DJ. Fractionation and late rectal toxicity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60: 1013-1015.

- [113] Marzi S, Saracino B, Petrongari MG, et al. Modeling of alpha/beta for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28: 117.
- [114] Tucker SL, Thames HD, Michalski JM, et al. Estimation of alpha/beta for late rectal toxicity based on RTOG 94-06 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81: 600-605.
- [115] Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, et al. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis [J]. Radiother Oncol, 2009, 93: 153-167.
- [116] 孙燕, 谷铎之. 肿瘤综合治疗的原则和实践 [J]. 中国肿瘤, 1999, 8(1): 21-23.

第二章 正常组织并发症概率模型参数拟合及模型对比分析

——用NTCP模型预测前列腺癌和非小细胞肺癌放疗引起的 正常组织并发症概率

2.1 引言

肿瘤放射治疗引起的正常器官损伤,不仅限制了处方剂量的提升,而且放疗并发症的出现也直接影响了患者的生存质量和生存率。正常组织并发症概率(NTCP)模型是建立在剂量-体积关系上的一个数学模型,可以通过调整模型参数描述不同正常器官在接受一定照射剂量后出现放疗并发症的概率,对放疗毒性反应进行预测,也可依此对不同的治疗方案进行生物效应的量化对比。

Burman^[1]于1991年应用Lyman^[2]提出的并发症概率模型,在Emami^[3]给出的各器官临床耐受剂量的基础上,通过曲线拟合和观察的方法,给出了27种正常器官在接受全体积均匀照射的情况下出现29种放疗并发症的NTCP模型参数($TD_{50}(l), n, m$)。这一结果沿用至今,被Pinnacle等商业计划系统的生物学评估模块所引用^[4]。然而,随着精确放疗技术的发展,多数正常器官受到的是部分体积非均匀照射,继续沿用Burman给出的参数来预测放疗并发症或者以此对放疗方案作出的定量对比,其准确性必将受到影响。这就要求我们在临床观察和数据分析的基础上,拟合新的模型参数,以充分发挥NTCP模型的作用。

通过检索文献,总结了自1983年至今提出的六种正常组织并发症概率预测模型,这些模型都是建立在正常组织剂量-体积关系基础上的二维数学表达式,但不同的模型有着不同的数学结构和模型参数,虽然有文献对其中部分模型进行过参数拟合和对比分析,但尚无文献用全部六种模型预测同一并发症概率并对各模型的预测能力进行对比。另外,基于一组患者拟合得到的模型参数是否具有特异性,或者在何种情况下需要重新拟合新的模型参数,也需要进一步的讨论。

随着信息处理技术的发展,我们有多种不同类型的优化算法可以用来实现NTCP模型参数拟合,比如单纯形法(simplex method)、模拟退火(simulated annealing)和遗传算法(genetic algorithm)等。考虑到NTCP模型的复杂性,究竟哪一种优化算法更适合于这一类优化任务而且速度更快,也尚无相关报道。

在本章中，我们将首先介绍六种 NTCP 模型的结构、相互关系及各自特点，然后探讨可用于 NTCP 模型参数拟合的不同优化算法并从优化效果和运行速度方面进行对比。在此基础上，首先用全部六种 NTCP 模型分析来自法国的一组前列腺癌患者接受放疗后引起的直肠和膀胱晚期损伤，随访时间 2~5 年，对每种模型的参数在不同并发症和不同随访时间上均进行拟合，观察各模型特点，并对预测并发症的能力做出比较；然后，选择其中一种模型来分析来自中国的一组非小细胞肺癌患者接受放疗后引起的急性食管损伤数据，以体现 NTCP 模型在临床工作中的使用价值及意义。

2.2 六种NTCP模型

2.2.1 LKB模型

LKB (Lyman-Kutcher-Burman) 模型是最为广泛熟知和应用的NTCP模型，Pinnacle计划系统的“NTCP”模块即采用该模型和来自Burman^[1]的模型参数来计算并发症概率^[4]。Lyman^[2]首先提出了S形剂量效应 (sigmoid dose response, SDR) 积分模型，用来描述正常组织全部或部分体积受到均匀剂量D照射后的剂量效应，表示为：

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx \quad (2.1)$$

$$t = \frac{(D - TD_{50}(1))}{(m \cdot TD_{50}(1))} \quad (2.2)$$

式中 $TD_{50}(1)$ 为全部体积受照射时引起某种器官出现 50%并发症概率所需的剂量，单位为Gy； m 为剂量响应曲线斜率因子。随着放疗特别是适形和调强技术的发展，正常组织受量不均匀程度增加，Kutcher、Burman^[5, 6]和Lyman^[7]相继提出了两种剂量-体积直方图 (DVH) 化简算法对原有SDR模型进行了改进，即等效体积法 (Effective Volume Reduction Scheme)：

$$t = \frac{(D_{\max i} - TD_{50_i}(v))}{(m \cdot TD_{50_i}(v))} \quad (2.3)$$

$$TD_{50_i}(v) = TD_{50}(1) \cdot V_{eff_i}^{-n} \quad (2.4)$$

$$V_{eff_i} = \sum_{ij} v_{ij} d_{ij}^{1/n} \quad (2.5)$$

$$d_{ij} = \frac{D_{ij}}{D_{\max i}} \quad (2.6)$$

和等效剂量法 (Effective Dose Reduction Scheme):

$$t = \frac{(EUD_i - TD_{50}(1))}{(m \cdot TD_{50}(1))} \quad (2.7)$$

$$EUD_i = \left(\sum_{ij} v_{ij} D_{ij}^{\frac{1}{n}} \right)^n \quad (2.8)$$

其中, n 为体积效应因子, 体积效应与 n 成正比, n 值越大 (接近于 1) 体积效应越大, n 值越小 (接近于 0) 体积效应越小。大体积效应意味着 NTCP 更多地依赖于整个体积内受照时的平均剂量, 对应于“并型”组织和器官, 典型的如肺、肝、肾; 小体积效应意味着 NTCP 应该用受照体积内最大剂量计算, 对应于“串型”组织和器官, 典型的如脊髓、视神经。 v_{ij} 和 D_{ij} 是将患者“i”的积分 DVH 转化为微分形式后对应的第“j”个体积单元和该体积单元接受的照射剂量, v_{ij} 之和等于 100, d_{ij} 则是对每个剂量单元进行了归一化, d_{ij} 之和等于 1。太少的剂量-体积分割单元 (如 10Gy/单元) 不足以准确描述器官的剂量-体积信息, 而过细的分割 (如 1cGy/单元) 增加了计算量, 而且并不会对参数拟合和 NTCP 计算结果产生影响。 Dawson^[8] 推荐 j 介于 50 和 150 之间。(2.1) ~ (2.8) 式表述 LKB 是一个 $(TD_{50}(I), n, m; (D_{ij}, v_{ij}))$ 结构的三参数加剂量-体积信息的概率模型。 Moiseenko^[9] 对比了等效体积和等效剂量两种 DVH 化简方法, 认为相比于等效体积方法, 等效剂量法对于器官内的剂量分布变化更不敏感 (insensitive), 因此, 在本文的后续工作中, 均采用等效体积法。

公式 (2.8) 是等效均匀剂量 (EUD) 的表达式, 这一概念最早是由 Niemierko^[10] 于 1997 年提出, 可以用 EUD 公式将非均匀剂量照射下肿瘤组织的剂量转化为等效的均匀照射剂量即 EUD, 且两者可以获得相同的肿瘤组织内细胞杀灭效果。随后, 在 1999 年, Niemierko^[11] 又将 EUD 的概念扩展为 gEUD (general EUD), 使其适用于计算正常组织内的等效均匀剂量。当 $a=1/n$ 时, 也可以写成:

$$EUD_i = \left(\sum_{ij} v_{ij} D_{ij}^a \right)^{\frac{1}{a}} \quad (2.9)$$

这一表达形式便于计算, 而且正是 Pinnacle TPS 中将 EUD 用于 IMRT 计划优化的理论基础。EUD 模型包括一个参数 a , 对于不同的正常组织, a 值的选取体现了该组织的剂量-体积效应。当对串型器官 (如脊髓、直肠等) 设置 EUD 优化条件时, $a > 1$, 且 a 值越大, EUD 对落在器官上的热点更敏感; 当对并型器官 (如肺、肝、肾等) 设置 EUD 优化条件时, $a < 1$, 且 a 值越小, EUD 对落在器官上的较大体积百分比的冷点区域更敏感; 当 a 取值为 1 时, (2.9) 就变成了计算均匀剂量 D_{mean} 的数学表达式。

2.2.2 Logit-EUD模型和Schultheiss模型

Schultheiss 于 1983 年提出了描述均匀照射下剂量 D 与 NTCP 关系的逻辑模型:

$$NTCP(D) = \left[1 + \left(\frac{TD_{50}(l)}{D} \right)^k \right]^{-1} \quad (2.10)$$

$TD_{50}(l)$ 和 k 是模型参数, 前者意义与 LKB 模型中的 $TD_{50}(l)$ 相同, 后者为斜率因子。考虑到非均匀照射下的计算, 用公式 (2.8) 描述的 EUD 替换均匀剂量 D , 以此引入体积效应因子 n 和患者“i”的 DVH 信息, 就形成了 Logit-EUD 模型, 可用于非均匀照射下正常组织并发症概率的计算。

Schultheiss 模型是一个针对非均匀照射的积分概率模型, 如式 (2.11)。假设患者“i”的某正常器官由 N 个足够小的子单元构成, 每个子单元接受到的照射剂量可视为均匀剂量, 第一步按式 (2.10) 计算子单元“j”的 NTCP 值, 代入 (2.11) 即可计算整个器官的 NTCP 值。Schultheiss 模型仅有两个参数: $TD_{50}(l)$ 和 k 。

$$NTCP(D_i, v_i) = 1 - \prod_{j=1}^N [1 - NTCP(D_{ij})]^{v_{ij}} \quad (2.11)$$

2.2.3 Poisson-EUD模型和Källman模型

Källman 于 1992 年提出了描述均匀剂量照射下剂量 D 和 NTCP 关系的泊松概率模型:

$$NTCP(D) = 2^{-\exp\left(e\gamma\left(1 - \frac{D}{TD_{50}(l)}\right)\right)} \quad (2.12)$$

$TD_{50}(l)$ 和 γ 是模型参数, 与 Logit-EUD 模型相似, 考虑到非均匀照射下的计算, 用公式 (2.8) 描述的 EUD 替换均匀剂量 D , 以此引入体积效应因子 n 和患者“i”的 DVH 信息, 就形成了 Poisson-EUD 模型, 可用于非均匀照射下正常组织并发症概率的计算。

与 Schultheiss 模型相同, Källman 模型同样是直接针对非均匀照射情况下, 假设患者“i”的某正常器官由 N 个足够小的子单元构成, 每个子单元接受到的照射剂量可视为均匀剂量, 第一步按式 (2.12) 计算子单元“j”的 NTCP 值, 代入 (2.13) 计算整个器官的 NTCP 值。Källman 模型有三个参数: $TD_{50}(l)$, γ 和 s 。

$$NTCP(D_i, v_{ij}) = \left\{ 1 - \prod_{j=1}^N [1 - NTCP(D_{ij})]^{\Delta v_{ij}} \right\}^{\frac{1}{s}} \quad (2.13)$$

2.2.4 Parallel模型

Parallel模型综合了Wolbarst, Niemierko and Jackson提出的理论^[12-14], 假设正常器官是由并型结构的独立功能子单元 (independent functional subunits, FSU) 构成, 仅当大量FSU被破坏且超过功能储备分布 (functional reserve distribution) 描述的阈值时, 器官才表现出并发症。对于典型的串型器官, 以该模型的理论将其假设为仅有一个FSU组成, 只要该FSU受到破坏, 整个器官就可能表现出并发症。Jackson指出, 当FSU数量较大时, 整个器官的损伤更近似于FSU的平均损伤^[15]。因此我们猜测Parallel模型对于描述典型的串型器官可能存在一定误差或者局限性, 我们也将利用本章 2.4 节的临床观察数据和模型拟合结果对这一猜测进行验证。对于患者“i”,

$$NTCP(D_i, v_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_v^2}} \int_0^{f_i} \exp\left[-\frac{(v_{ij} - v_{50})^2}{2\sigma_v^2}\right] dv \quad (2.14)$$

$$f_i = \sum_j^N v_{ij} p(d_{ij}) \quad (2.15)$$

$$p(d_{ij}) = 1 / \left[1 + \left(\frac{d_{ij}^{1/2}}{d_{1/2}} \right)^k \right] \quad (2.16)$$

Parallel 模型包括四个参数: $d_{1/2}$ 表示导致 50%FSU 被破坏的照射剂量; k 为斜率因子, 体现了 FSU 在 $d_{1/2}$ 剂量照射下出现损伤的增长率; v_{50} 和 σ_v 分别描述功能储备的平均值及其宽度。

2.2.5 模型参数取值范围讨论

六种不同的 NTCP 模型参数有较大区别:

LKB模型中的三个参数均有其生物学及数学意义, 可以确定其取值范围, 比如 $TD_{50}(1)$ 的含义为“受到该剂量的均匀照射后, 在五年随访时间下, 该器官有 50% 的概率出现放疗并发症”, 其单位为Gy, 因此该取值范围可以根据临床经验, 设置在 50Gy-200Gy之间; 参数‘ n ’为体积效应因子, 对于串型器官表现出小体积效应, 其并发症对小体积范围上的高剂量点敏感, 其值趋近于 0, 对于并型器官表现出大体积效应, 其并发症对大体积范围上的低剂量区敏感, 其值趋近于 1, 因此其取值范围为 $(0,1]$ ^[1]; 参数‘ m ’为斜率因子, 根据众多文献给出的LKB模型拟合结果, 可以认为取值范围亦为 $(0,1]$ 。

Logit-EUD 和 Poisson-EUD 模型中的三个参数与 LKB 有着相同的意义和取值范围，只是斜率因子分别为‘ k ’和‘ γ ’，其取值范围必定为大于 0 的正数，且斜率不会无限大，因此在实验开始阶段将其设置为 $(0,50]$ 。

对于 Schultheiss 和 Källman 模型，其参数中的‘ $TD_{50}(I)$ ’有着与其他模型相同的生物学意义和取值范围，其他参数意义和取值范围均不明确，在实验开始阶段设置一个较大的搜索区间和更大的进化代数。

Parallel模型有四个参数：‘ v_{50} ’，‘ σ ’，‘ $d_{1/2}$ ’和‘ k ’^[15]。如上文所述，Parallel模型假设正常组织由大量FSU组成，不同的危及器官存在不同的功能储备（functional reserve）阈值，当受到破坏的FUS百分比超过该器官的功能储备阈值，则该器官表现出并发症，因此NTCP值相当于那些功能储备值低于被破坏FSU比例的患者比例，表示为

$$NTCP = H(f)$$

其中， f 为治疗导致某器官功能损伤的百分比， $H(f)$ 在患者群体当中功能储备情况的积分分布。如果某器官部分体积 v 受到照射，则该器官的并发症概率不会超过该器官功能储备小于 v 的患者百分比。参数 v_{50} 和 σ 则分别描述了患者群体中某危及器官功能储备的平均值和该值的分布宽度，由此可知， v_{50} 取值范围应为 $(0,1)$ ，而 σ 取值范围也应当在 $(0,1)$ 且小于 v_{50} 。参数 $d_{1/2}$ 的含义为导致 50%FSU 被破坏的平均剂量，单位为 Gy，因此基于临床经验，其可取值范围应类似于其他模型的 $TD_{50}(I)$ 。参数 k 为斜率因子，其值决定了在剂量 $p(d)$ 处 FSU 被破坏概率的增长速度， $p(d) = 1/[1 + (d_{1/2}/d)^k]$ ，因此取值范围必定为大于 0 的正数，且斜率不会无限大，因此在实验开始阶段将其设置为 $(0,50]$ 。

2.3 参数拟合的目标——最大似然函数

最大似然估计（Maximum Likelihood Estimation）是一种统计方法，它用来求一个样本集的相关概率密度函数的参数。这个方法最早是遗传学家以及统计学家罗纳德·费雪爵士在 1912 年至 1922 年间开始使用的，其原理是：

给定一个概率分布 D ，假定其概率密度函数（连续分布）或概率聚集函数（离散分布）为 f_D ，以及一个分布参数 θ ，可以从这个分布中抽出一个具有 n 个值的

采样 X_1, X_2, \dots, X_n ，通过利用 f_D ，就能计算出其概率：

$$P(x_1, x_2, \dots, x_n) = f_D(x_1, \dots, x_n | \theta) \quad (2.17)$$

尽管已知采样数据来自于分布 D ，但可能 θ 的值未知。估计 θ 值的一个自然的想法是从这个分布中抽出一个具有 n 个值的采样 X_1, X_2, \dots, X_n ，然后用这些采样数据来估计 θ 。一旦获得 X_1, X_2, \dots, X_n ，就能从中找到一个关于 θ 的估计。最大似然估计会寻找关于 θ 的最可能的值（即，在所有可能的 θ 取值中，寻找一个值使这个采样的“可能性”最大化）。这种方法正好同一些其他的估计方法不同，如 θ 的非偏估计，非偏估计未必会输出一个最可能的值，而是会输出一个既不高估也不低估的 θ 值。要在数学上实现最大似然估计法，首先需要定义似然函数：

$$llh(\theta) = f_D(x_1, \dots, x_n | \theta) \quad (2.18)$$

并且在 θ 的所有取值上，使这个函数最大化。这个使可能性最大的 $\hat{\theta}$ 值即被称为 θ 的最大似然估计。

在 NTCP 模型参数拟合的应用中，对于患者“i”，无论用哪种模型，其 NTCP 值均可表述为模型参数和微分后剂量-体积单元函数的形式：

$$NTCP_i = f(parameters, d_i, v_i) \quad (2.19)$$

则对于用来拟合模型参数的一组患者数据，其对数似然函数（log-likelihood equation） L 表示为

$$L(parameters; d_i, v_i) = \sum_i (\log(NTCP_i)^{R_i} + \log(1 - NTCP_i)^{1-R_i}) \quad (2.20)$$

其中，对于患者 i ，如果临床观察出现放射并发症，则 $R_i=1$ ，否则 $R_i=0$ 。利用优化方法使似然函数 L 取最大值，即使临床观察中出现并发症的患者概率最大化的同时，使观察未出现并发症的患者概率最小化，以此拟合得到各模型参数^[16]。

2.4 优化算法

最优化问题的一般表示形式为^[18]：

$$\min[f(X)]$$

$$s.t. \quad X \in S \quad (2.21)$$

其中 X 是决策变量, $f(X)$ 是目标函数, $S \subset R^n$ 为约束集或可行域。

总体上最优化方法可以分为两大类: 确定性的方法 (deterministic method) 和随机的方法 (stochastic methods)。确定性的方法速度快, 但容易陷入局部极小; 相反, 随机的方法不易陷入局部极小, 从概率上可以收敛到全局最优, 但是收敛速度比较慢。

2.4.1 确定性方法

确定性最优化方法包括单纯形法、最速下降法、共轭梯度法、牛顿法、变尺度法 (拟牛顿法) 等。

如上文所述, 确定性方法存在的缺点是容易陷入局部极小值, 因此在使用此优化方法时, 需要明确知道优化目标函数为凸函数, 即在自变量的取值范围之内, 目标函数只有一个全局最优点 (全局最小值), 不存在局部最优点 (局部最小值)。如果目标函数是否为凸函数尚不明确, 则需要通过随机指定自变量定义域内不同的搜索起始点, 对确定性方法进行大量反复实验: 如果大量实验结果证实每次优化得到的目标函数值均相同, 即无论搜索起始点在何处, 该确定性方法有很好的重复性, 每次都能找到相同的最优解, 则考虑该目标函数可能为凸函数, 该优化结果可以考虑采纳; 如果在反复试验中, 有任何一次出现不同的优化结果, 则认为该目标函数空间存在不止一个最小值点, 即该函数非凸, 不能直接采用该优化结论, 需要考虑对确定性算法进行改进, 或者选择使用随机优化方法。

针对本文需求, 目标函数为 NTCP 模型构成的最大似然函数, 由于经文献检索未找到关于其是否为凸函数的讨论。因此, 考虑到确定性方法有运行速度快的优势, 因此首先尝试用该方法优化似然函数, 拟合各 NTCP 模型参数。由于单纯形方法简单易实现, 可以在 Matlab 科学计算环境提供的优化工具包中找到与该算法对应的库函数 `fminsearch`, 因此我们首先选择该方法开展实验。

2.4.1.1 单纯形方法

单纯形法 (simplex algorithm) 是求解线性规划问题的通用方法。单纯形是美国数学家 George Dantzig 于 1947 年首先提出来的。它的理论根据是: 线性规划问题的可行域是 n 维向量空间 R^n 中的多面凸集, 其最优值如果存在必在该凸集的某顶点处达到。顶点所对应的可行解称为基本可行解。单纯形法的基本思想是: 先找出一个基本可行解, 对它进行鉴别, 看是否是最优解; 若不是, 则按照一定法则转换到另一改进的基本可行解, 再鉴别; 若仍不是, 则再转换, 按此重复进行。

因基本可行解的个数有限，故经有限次转换必能得出问题的最优解。如果问题无最优解也可用此法判别。

单纯形方法首先计算出若干个点上的目标函数值，例如对于有 n 个变量的优化问题，算出 $n+1$ 个点（它们构成单纯形的各个顶点）上的函数值，然后进行比较，再通过单纯形法的迭代计算，舍去其中最坏的点，代之以新的点，构成一个新的单纯形，再进行各点函数值比较，这样逐步逼近极小值点，从而完成单纯形法的最优化搜索。

Matlab 科学计算环境提供的与单纯形法对应的库函数为 `fminsearch`，通常被称为无约束的非线性优化（unconstrained nonlinear optimization），其调用形式为：

$$[x, fval] = \text{fminsearch}(fun, x0, options)$$

该优化方法以 fun 为优化目标函数，以 $x0$ 为优化的起始点， $options$ 存储优化算法运行参数结构。函数返回值中的 x 为优化结果， $fval$ 则为优化得到的目标函数值。

2.4.2 随机方法

与确定性优化方法不同，随机优化方法不容易陷入局部极小。在概率意义下，几乎所有的随机算法都可以证明渐进收敛到全局最优解，即这些算法保证以概率 1 渐进收敛。随机算法的计算结果一般优于确定性算法的结果，常用的随机方法有 Monte Carlo 方法（Monte Carlo algorithm）、遗传算法（genetic algorithm）、模拟退火(simulated annealing algorithm)等，这些方法具有很强的鲁棒性，已广泛运用于组合优化、图像处理、信号处理、人工智能等领域。

2.4.2.1 模拟退火算法

模拟退火算法（simulated annealing, SA）的思想最早是由 Metropolis 等提出的，1983 年 Kirkpatrick 等将其用于组合优化。SA 算法是基于 Monte Carlo 迭代求解策略的一种随机优化算法，其出发点是根据物理中固体物质的退火过程与一般组合优化问题之间的相似性。模拟退火算法从某一初始温度开始，伴随温度参数的不断下降，结合概率突跳特性在解空间中随机寻找目标函数的全局最优解，即在局部最优解能概率性地跳出并最终趋于全局最优解。模拟退火算法是一种常用的优化算法，目前在工程中得到广泛应用。

物理退火过程和 Metropolis 准则

简而言之，物理退火过程包括加温过程、等温过程和冷却过程三个部分：

加温过程。其目的是增强粒子的热运动，使其偏离平衡状态。当温度足够高时，固体将溶化为液体，从而消除系统原先可能存在的非均匀态，使随后进行的冷却过程以某一平衡

态为起点。溶解过程与系统的熵增过程联系，系统能量也随温度的升高而增大。

等温过程。对于与周围环境进行热交换而温度不变的封闭系统，系统状态的自发变化总是朝着自由能量减少的方向进行，当自由能量达到最小时，系统达到平衡态。

冷却过程。其目的是使粒子的热运动减弱并渐趋有序，系统能量逐渐下降，从而得到低能的晶体结构。

1953 年 Metropolis 等提出了重要性采样法，即以概率接受新状态。具体地说，在温度 t ，由当前状态 i 产生新状态 j ，两者的能量分别为 E_i 和 E_j ，若 $E_j < E_i$ ，则接受新状态 j 为当前状态；否则，若概率 $p_r = \exp(-(E_i - E_j)/kt)$ 大于 $[0,1]$ 区间内的随机数，则仍接受新状态 j 为当前状态，否则保留 i 为当前状态，其中 k 为 Boltzmann 常数。这种重要性采样过程在高温下可接受与当前状态能量差较大的新状态，而在低温下基本只接受与当前能量差较小的新状态，而当温度趋于零时，就不能接受比当前状态能量高的新状态。这种接受准则通常称为 Metropolis 准则。

模拟退火算法的一般步骤可描述如下：

- (1) 初始化：初始温度 T （充分大），初始解状态 S （是算法迭代的起点），每个温度下的迭代次数为 L ；
- (2) 对 $k=1, \dots, L$ 重复第（3）至第（6）步；
- (3) 产生新解 S' ；
- (4) 计算增量 $\Delta C' = C(S') - C(S)$ ，其中 $C(S)$ 为评价函数；
- (5) 若 $\Delta C' < 0$ 则接受 S' 作为新的当前解，否则以概率 $\exp(-\Delta C'/T)$ 接受 S' 作为新的当前解。
- (6) 如果满足终止条件则输出当前解作为最优解，结束程序。
- (7) T 逐渐减少，且 $T \rightarrow 0$ ，然后转第（2）步。

终止条件即算法中止准则，用于决定算法何时结束。设置温度终值是一种简单的方法。SA 算法的收敛性理论中要求温度终值趋于零，这显然不符合实际。通常的做法如下：

- (a) 设置终止温度的阈值；
- (b) 设置外循环的迭代次数；
- (c) 算法收敛到的解连续若干步保持不变；
- (d) 检验系统熵是否稳定。

针对本研究需要，自主编写 Matlab 代码实现 SA 算法。其中优化变量的搜索区间即 NTCP 模型参数可能取到的理论值区间；初始温度 T 设为 100°C ；每次降温的衰减系数为 0.9；搜索步长为 0.1；每个温度下的迭代次数为 10000 次以确保跳出局部极值而找到全局最优点；程序的中止条件采用方法 (c)，即设置容差为 0.1，若前后两组自变量对应的目标函数值之差小于容差，则优化过程停止，取前一组变量值为优化结果。

2.4.2.2 遗传算法

遗传算法是模拟生物在自然环境中的遗传和进化过程而形成的一种自适应全局优化概率搜索方法，它最早由美国密歇根大学的 John Holland 教授提出，起源于 20 世纪 60 年代对自然和人工自适应系统的研究。20 世纪 80 年代由 Goldberg 进行归纳总结，形成了遗传算法的基本框架。遗传算法的基本特征是：在种群的不断演化即在求解过程中，通过借鉴生物界的“物竞天择，适者生存”的原则，找到满意或最优的解。

遗传算法一般包括三个基本操作：选择、杂交和变异。选择起着向导的作用，以使搜索朝着搜索空间的最优区域内进行；杂交是对群体内出现的现有信息进行重组，以发现与环境更为适应的个体；变异的作用是给群体带来新的遗传基因，以恢复由于选择而失去的个体多样性；也就是说，杂交和变异的作用是“勘探”（exploration）搜索空间来寻找那些可能最优区域，以保持群体内的多样性，选择的作用则是“开采”（exploitation）搜索空间以充分利用群体内当前所具有的有效信息，使搜索的侧重点放在那些具有较高适应值的个体上，向最优的方向进行演化^[18]。一般采用按适应值比例选择、单点杂交和单点变异的遗传算法，称为简单遗传算法（simple genetic algorithm, SGA）。

标准遗传算法的描述如下：

- (1) 初始化。随机初始化群体规模为 N 的群体。群体内每个个体必须以某种

编码形式进行表示，编码可以是二进制编码，也可以是实数编码，或是其它的编码方式，从而产生一系列的个体：

$$x_{1,k}^{(0)}, x_{2,k}^{(0)}, \dots, x_{n,k}^{(0)} \in [a_i, b_i] \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.22)$$

这里 n 为最优化问题的变量个数， k 为第 k 个个体；

- (2) 适应度计算。计算种群中每个个体的适应度值，适应度值代表了进化的好坏程度，为下一步选择操作提供了数据和方向；
- (3) 选择。根据个体的适应度函数值从父代中选择两个个体，适应度函数值越大，被选中的概率越大；
- (4) 交叉。将选择出的两个个体以一定的杂交概率 P_c 进行杂交，产生两个新的个体。
- (5) 变异。对新个体按变异概率 P_m 进行变异；
- (6) 再生。接受新个体并判断是否完成新群体的生成。如果没有，则返回到(3)
- (7) 检验停止演化的条件，若满足收敛条件或固定迭代次数则停止演化；若不满足条件则转(2)重新进行演化。每一次进化过程就产生新一代的群体。群体内个体所表示的解，到停止演化时，就是所求的最优解。

遗传算法是一类可用于复杂优化问题的稳健搜索算法，与其他一些优化方法相比，它具有以下特点：

- (1) 遗传算法同时进行解空间的多点搜索。传统的优化方法往往从解空间的一个初始点开始搜索，这样容易陷入局部极值点。遗传算法进行群体搜索，而且在搜索过程中引入了遗传算子，使群体可以不断进化。这些是遗传算法所特有的一种隐含并行性。
- (2) 遗传算法直接以目标函数值作为搜索信息。传统的优化算法往往不只需要目标函数值，还需要目标函数的导数等其他信息。这样对许多目标函数无法求导或很难求导的优化问题，遗传算法就比较方便。
- (3) 遗传算法有极强的容错能力。遗传算法的初始解集本身就带有大量与最优解甚远的信息；通过选择、交叉、变异操作能迅速排除与最优解相差极大的解；这是一个强烈的滤波过程；并且是一个并行滤波机制。因此，遗传算法有很高的容错能力。

- (4) 遗传算法使用概率搜索技术。遗传算法属于一种自适应概率搜索技术，其选择、交叉和变异都是以一种概率的方式来进行的，从而增加了其搜索过程的灵活性。

遗传算法提供了一种求解复杂优化问题的通用框架，它不依赖于问题的具体领域，具有很强的鲁棒性，已广泛运用于控制、规划、设计、组合优化、图像处理、信号处理、机器人、人工生命、机器学习等领域。

针对本研究需要，可以调用 Matlab 科学计算环境优化工具包中提供的 `ga` 函数，实现遗传算法优化过程。其函数形式为

$$[x, fval] = ga(fitnessfun, nvars, options) \quad (2.23)$$

其中，`ga` 为函数调用名，`fitnessfun` 为优化目标函数句柄，`nvars` 为待优化的变量个数，`options` 为调用 `ga` 算法时的优化参数，可通过 `gaoptimset` 命令进行如下设置

$$options = gaoptimset('param1', value1, 'param2', value2, \dots) \quad (2.24)$$

其中，需要设置的变量包括：

‘PopInitRange’，设置优化变量的取值范围。

‘Generations’，设置进化代数。为保证获得全局最优点，在实验开始阶段存在个别模型参数取值范围不明确的情况，应设置较大的代数，如 20000 代，在实验后期，基于前期获得的经验，认为 10000 代即可保证优化目标函数值收敛于稳定的范围，最终取得全局最小值。

‘StallGenLimit’，正整数，若在经过 StallGenLimit 代优化后目标函数值无改进，则停止优化过程，其默认值为 50，为保证遗传算法得到全局最优解，本实验将该值设为无穷大‘Inf’。

‘StallTimeLimit’，正标量，若在经过 StallTimeLimit 秒后优化目标函数值无改进，则停止优化过程，其默认值为 20 秒，为保证遗传算法得到全局最优解，本实验将该值也设为无穷大‘Inf’。

2.4.3 优化方法比较

2.4.3.1 实验设计

本研究需要解决的优化问题，其目的是拟合 NTCP 模型参数，因此优化的目标函数即上文 2.3 节公式 (2.20) 所示的最大似然函数。经文献检索，未发现对

于该函数是否为凸函数的相关证明，即不确定该函数是否存在局部最小值。而考虑到该函数的复杂性，对其是否为凸函数的数学证明也将特别复杂。鉴于此，我们采用另一种反证法：

我们借助确定性优化方法的特点从反面证明优化目标函数的凸或非凸性。确定性方法的特点之一，是可能陷入局部最优解。当目标函数为凸函数，即解空间中不存在任何一个点使函数陷入局部最优，因此不论以何值为解空间起始点，均能找到唯一的一个不变的最优点，就是全局最优点；如果函数为非凸函数，则确定性方法可能在某一次优化过程中将局部最优点作为返回结果，因此，如果我们用确定性算法在若干次重复的优化中得到了不同的解，则可以证明函数存在局部最小值，即为非凸函数。

为此我们设计实验方案如下：

以前列腺癌放疗引起的晚期直肠并发症中的大于等于二级损伤（LENT/SOMA 标准）为例，考察五年随访时间下患者出现该并发症的情况。目标函数中的 NTCP 模型以 LKB 模型为例构成，模型参数和取值范围参照前期工作，分别设定为 $TD_{50}(1) \in [50, 100]$ ， $n \in (0, 1)$ ， $m \in (0, 1)$ 。

首先，选择确定性算法中的单纯形法（simplex method）实施优化，在每次优化开始之前都在模型参数的取值范围内为 $TD_{50}(1)$ 、 n 和 m 随机取值，作为单纯形优化的起始点。

第二步，调用 Matlab 运行环境中的 `fminsearch` 函数实现对目标函数的优化，并重复十次，记录每次优化得到的解、目标函数值和运行时间。

第三步，观察优化结果，若经过十次优化后的结果中出现不同的解和目标函数值，则停止，可以认为该目标函数为非凸函数，转第四步，依靠随机性方法获得全局最优解；若十次优化结果均相同，则继续将该优化过程重复一百次，再次记录并观察运行结果。若经过一百次优化都得到相同的优化结果，可以考虑该目标函数可能为凸函数，转第四步，通过随机性方法再次验证确定性方法得到的优化结果为全局最优。

第四步，在相同患者数据的基础上，对模拟退火和遗传算法分别运行十次，求得全局最优解，并与确定性算法给出的解进行比对。其中，为保证随机性算法能获取全局最优解，将模拟退火算法每个温度下的迭代次数设为 10000 次，遗传算法中的进化代数（generation）设为 10000 代。

2.4.3.2 实验结果

对单纯形算法重复十次且每次都随机选取优化起始点，优化结果记录如下表 2.1:

表 2.1 单纯形算法重复十次运行后的优化结果

运行次数	$TD_{50}(1)$	n	m	似然函数值	运行时间（单位：秒）
1	77.97043	0.020127	0.1397	133.1317	5.188
2	77.97043	0.020128	0.139701	133.1317	7.656
3	77.97048	0.020127	0.139701	133.1317	5.485
4	77.97045	0.020127	0.1397	133.1317	6.843
5	77.97048	0.020127	0.139701	133.1317	6.391
6	77.97041	0.020128	0.139701	133.1317	7.109
7	77.97047	0.020127	0.139701	133.1317	6.703
8	67.04495	0.935141	0.002958	269.0999	2.297
9	13.88909	0.202765	0.198722	917.0118	1.5
10	77.97044	0.020128	0.139701	133.1317	5.016

可以看到，显然在第 8 次和第 9 次优化中，单纯形法在优化的开始阶段即陷入了局部最优解，给出了与其他 8 次优化截然不同的解（参数拟合结果）和函数值（似然函数值）。因此，我们可以认为，NTCP 模型按照最大似然估计法构成的优化目标函数，是非凸的函数，存在局部最优解，不适于用确定性优化方法。

为了更直观地显示该函数为非凸函数，我们将参数 n 固定为 0.02，考察 $TD_{50}(1)$ 和 m 在取值范围内变化的情况，生成图 2.1 所示尺度图（scales image），其中颜色代表似然函数值

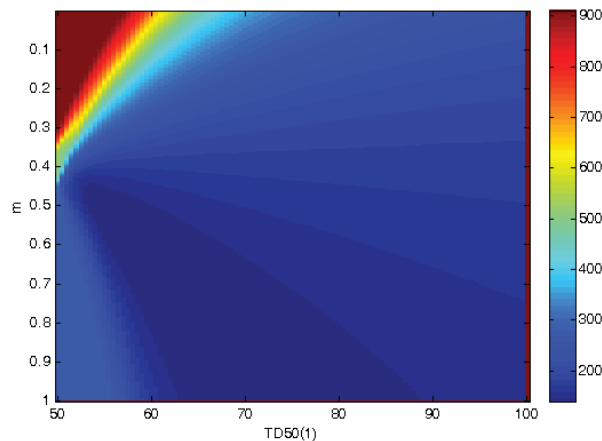


图 2.1 参数 $TD_{50}(1)$ 和 m 在取值空间内变化取得似然函数值的尺度图（颜色代表似然函数值）

由图可见，当参数 $TD_{50}(1)$ 和 m 在解空间变化时，似然函数取到最小值的解不唯一，是一个区域（蓝色最深的区域），因此我们需要继续考察，在 $TD_{50}(1)$ 和 m 均固定取到优化结果 77.97 和 0.02 的同时，观察参数 n 取值变化的过程中似然函数是否有局部最优点的出现，结果如图 2.2 所示

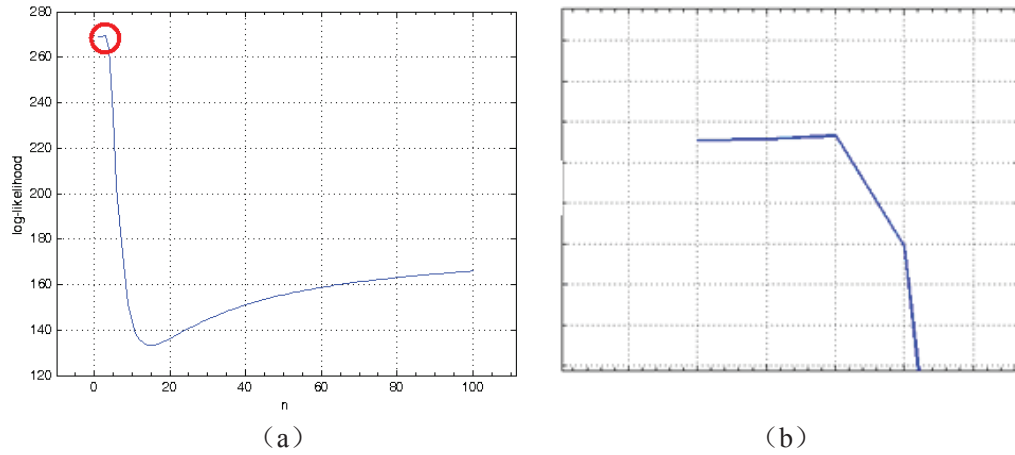


图 2.2 当参数 $TD_{50}(1)$ 和 m 分别取到 77.97 和 0.02 时, 变量 n 与似然函数值的关系, 图 (b) 是对图 (a) 中红色圆圈部分曲线的放大

从图 2.2 (a) 中, 可见当 n 取 0.14 时, 即找到曲线的全局最优点 (最小值), 对应的恰是似然函数值为 133.13 的全局最优解, 然而, 同时也发现在 n 取 0.003 左右时, 曲线存在一个平台, 对其放大之后, 其对应的似然函数值恰为 270 左右, 而且存在一个局部最小值, 这正是上述实验中第 8 次优化陷入的局部最小值区域。

至此, 我们从优化结果和图形表达两方面, 证实了由 NTCP 构成的似然函数作为优化目标函数, 是存在局部最小值的, 该似然函数为非凸函数, 不适于用确定性方法求解全局最优解。因此, 我们将注意力转移到随机性方法, 观察模拟退火和遗传算法, 看两者是否可以取得全局最优解, 并将该全局最优解与单纯形法获得的全局最优解进行比对。

对模拟退火和遗传算法实现的优化过程重复十次后, 优化结果、似然函数值和运行优化消耗的时间如表 2.2 所示

表 2.2 (a) 模拟退火算法执行十次后的优化结果

模拟退火算法					
TD (Gy)	n	m	似然函数值	温度	Time (秒)
77.5468	0.0237	0.1407	133.1418	3.82	32517
78.2823	0.0240	0.1524	133.1803	18.53	16573
78.8650	0.0128	0.1362	133.2135	7.98	25083
79.9759	0.0148	0.1494	133.3028	38.74	9356
79.0280	0.0158	0.1345	133.4274	65.61	4169
72.7527	0.1119	0.2084	134.6853	90.00	1068
21.4000	0.8215	0.0967	917.0118	100.00	0.05
69.1162	0.1394	0.1746	135.2112	90.00	1061
77.8897	0.0199	0.1390	133.1338	22.88	14905
76.6587	0.0362	0.1406	133.4733	59.05	5292

表 2.2 (b) 遗传算法执行十次后的优化结果

遗传算法				
TD (Gy)	n	m	似然函数值	Time (秒)
77.9644	0.0201	0.1396	133.1317	2336
77.9555	0.0202	0.1397	133.1317	2314
77.9478	0.0201	0.1394	133.1317	2321
77.9370	0.0203	0.1396	133.1317	2323
78.0121	0.0199	0.1399	133.1317	2307
78.0125	0.0199	0.1398	133.1318	2316
77.9861	0.0199	0.1394	133.1318	2327
77.8987	0.0206	0.1396	133.1319	2322
78.0590	0.0197	0.1401	133.1319	2309
77.8768	0.0205	0.1390	133.1319	2326

表 2.2 (a) 和 (b) 分别列出了模拟退火算法和遗传算法执行十次优化后所得到的优化结果、似然函数值和运行消耗的时间，两种算法的参数设置分别参见 2.4.2.1 和 2.4.2.2 节。由表 2.2 可知，模拟退火算法运行时间更长，而且在初始值选取不合适的情况下，可能陷入局部最小值，温度得不到下降而很快结束优化过程；相比模拟退火算法，遗传算法的优化结果更稳定，每次优化都能找到全局最优解，而且每次的运行时间也基本相同。

为了证实遗传算法给出的是最优解，可以通过全面搜索 (exhaustive search) 算法进行验证。将三个参数的搜索步长均设置为 0.01，计算解空间中的每一个似然函数值，并记录最小值。这种方法在步长足够小的情况下，可以确保找到全局最优解，但是计算时间太长。以上述优化相同的患者数据为例，全面搜索计算一次似然函数值的时间约为 0.0236 秒 (运行处理器为 Intel(R) Core(TM)2 Duo CPU, T5670, 1.80GHz, 2G 内存)，若三个参数的取值范围分别为 $TD_{50}(1) \in [50, 100]$, $n \in (0, 1)$, $m \in (0, 1)$ ，且步长均为 0.01，则需要进行约 5×10^8 次计算，大约需要 13 天的时间，因此这一方法只能用作对其他优化算法结果的一个检验技术，不适用于常规的参数优化。

2.4.3.3 结论

总结上述实验结果，可以得出以下结论：

首先，用 NTCP 模型构成的最大似然函数是非凸的函数，存在局部最小值；

第二，以 Simplex 方法为例，确定性方法优化速度比随机性方法快得多，但对于优化起始点更敏感，若随机选取起始点，则优化过程可能落入局部最优解，无法得到真正的优化结果，一个可行的办法是对确定性优化方法重复多次，观察优化结果和目标函数值的变化，寻求一个稳定的最优解，再用遗传算法等随机性

算法对这一结果进行验证；

第三，以模拟退火和遗传算法为例，随机性方法优化速度慢，其中，模拟退火方法的优化结果和运行时间均不稳定，有可能陷入局部极值使温度得不到下降而很快结束优化过程，而遗传算法的优化结果和运行时间都很稳定，而且无一例外地可以给出全局最优解，可以将这一结果与确定性方法的结果进行双检验（double check），或者用全面搜索方法对优化结果进行验证，以确保得到真正的全局最优解。

鉴于此，在本文的后续研究中，对 NTCP 模型参数的拟合过程都配合使用 Simplex 方法和遗传算法，在要求优化速度更快的情况下使用确定性方法，在要求结果更稳定的情况下使用遗传算法。

2.5 用NTCP模型预测前列腺癌放疗引起的直肠和膀胱晚期损伤

2.5.1 实验介绍

随着三维适形、逆向调强放疗（IMRT）和近些年开始流行的容积调强（volumetric modulated arc therapy, VMAT）技术的广泛应用，前列腺癌的放疗已经可以在保证不增加放疗并发症的前提下将处方剂量提升到 78Gy 以上^[24, 25]。尽管如此，肿瘤放疗医生和物理师仍然面临着挑战，那就是进一步提升肿瘤控制率（tumor control probability, TCP）的同时通过降低正常组织并发症概率（NTCP）来改善患者的生存质量。临床工作上，需要有这样一种放疗毒性评价工具，它可以在实施治疗前预测患者群体的平均并发症出现概率、量化对比不同的治疗方案，也可以用来作为IMRT计划优化的约束条件，从而降低放疗并发症的发生。NTCP模型正是这样一种机制，可以将放射剂量模式与毒性发生概率联系在一起。经文献检索，我们认为至少有六种NTCP模型可以将剂量-体积直方图（DVH）和并发症概率联系起来建立一种“S”形曲线关系^[2, 12-14, 26-28]。本章 2.2 节列出了这些模型的数学表达式，其模型参数则需要根据所针对的正常组织，用真实的患者数据去拟合得到。

多篇文献报道了对生物模型参数拟合的相关研究^[29-31]。然而，模型参数是建立在不同患者临床数据、放射治疗技术和不同剂量-体积关系上的，因此不同的文献报道的模型参数也有较大差异，因此，若考虑将EUD和NTCP这类生物学因子引入IMRT优化过程作为约束条件，则其参数的确定就显得尤为重要。

直肠和膀胱是前列腺癌放疗中最重要的两个危及器官。已有若干研究工作报道了直肠剂量-体积关系与临床观察到的并发症之间的显著相关性^[32-35]，然而除了Burman^[1]在 1991 年根据Emami^[3]给出的各器官耐受剂量拟合得到的各器官

LKB模型参数值外，尚未检索到有文献报道拟合膀胱的NTCP模型参数。

本研究工作的目的，是分析和对比现有NTCP模型在不同的随访时间下，预测直肠和膀胱晚期并发症的能力，同时也将分析患者临床特点与剂量-体积参数与并发症的关系。入组患者全部来自法国GETUG（Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales）^[36]组织的各治疗中心，并遵从相同的剂量学规则。

2.5.2 入组患者情况

入组 439 例患者分别来自法国Centre Eugène-Marquis、Institut de cancérologie Gustave Roussy等 10 家不同的肿瘤放疗中心。入组患者为局限期无前期治疗的前列腺癌患者，其中存在可能威胁生命合并症的患者不入组^[37]。所有患者均单纯接受放疗，无一例患者接受化疗（chemotherapy）。九种情况被列为共存疾病：高血压，缺血性心脏疾病，充血性心脏衰竭，肝脏疾病，慢性肺疾病，中度至重度肾功能疾病，糖尿病，周围血管疾病，或其他慢性疾病。对于 70 岁以下的患者，可以允许有两种合并症，70-75 岁的患者允许有一种合并症。肿瘤分期必须在T2 到T3a之间（根据 1997 国际抗癌联盟Union for International Cancer Control, UICC标准）。T1 分期的患者在满足Gleason分期至少在VII或者PSA水平至少在10ng/mL时，也可以入组。T3b和T4 期患者不入组。前期检查包括CT扫描、骨扫描、胸透，根据Partin nomograms（1997），若淋巴结受累的风险大于 10%则行淋巴结清扫术^[38]。所有入组患者均知情并同意。

2.5.3 放疗技术

2.5.3.1 患者定位及CT扫描

患者或采用仰卧、或采用俯卧体位，每位患者均使用个体化定位装置。每次摆位后由另一技术人员检查摆位精度，误差必须小于 5mm。患者必须在行 CT 扫描一小时前排空直肠及膀胱内容物。以静脉滴注方式注射造影剂。尿道造影（urethrogram）为可选项。用一个薄的直肠导管来改善肛管的能见度。CT 扫描范围从骶髂关节到股骨小转子，层厚 3-5mm。CT 扫描可借助模拟机。

2.5.3.2 靶区及危及器官勾画

CT断层图像被导入三维放疗计划系统并重建组织结构空间。治疗分为两步：首先，照射临床靶体积（CTV1），包括前列腺和精囊；然后，靶区缩小为仅照射前列腺（CTV2）。当通过细胞病理学或者核磁共振成像发现转移淋巴结包膜外扩散时，CTV定义为前列腺及其相邻的 1cm潜在的危险区。与CTV1 和CTV2 对应的计划靶区是PTV1 和PTV2，均在相应CTV的基础上向除后方外的其余各方向外

扩 10mm, 向后外扩 5mm, 以保护直肠组织。危及器官的勾画与法国escalation study^[39]标准相同。对于膀胱, 勾画整个膀胱组织外壁, 对于直肠外壁则勾画CTV1 上下各 2cm 的范围。在膀胱外壁和直肠外壁的基础上, 分别向内侧方向收缩 7mm 和 5mm, 形成膀胱壁和直肠壁组织。股骨头和股骨颈向上勾画到股骨小转子的上缘。

2.5.3.3 三维治疗计划及剂量-体积约束条件

使用的标准术语参考国际辐射单位和测量委员会 (International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU) 50 和 62 号报告。治疗分为两个阶段, 第一阶段, 全部患者的 PTV1 接受每天 2Gy, 共 46Gy 的四野照射; 第二阶段, 对 PTV2 行每天 2Gy, 共 34Gy 的后程加量, 施照技术包括 6 野 (两个水平对穿野和四个斜野)、5 野 (一个前野或后野加四个斜野) 或者 8 个常规野。若患者每日行锥形束 CT (CBCT) 摆位验证技术, 则后程总剂量为 32Gy。对于总剂量照到 80Gy 的患者, 在治疗后期对其直肠进行遮挡, 遮挡范围包括部分 PTV2 靶区和直肠壁, 保证直肠剂量低于 76Gy, 但与靶区重叠部分不低于 72Gy。根据不同的照射总处方剂量, 为直肠壁、膀胱壁、PTV2 和股骨头设置不同的 IMRT 优化约束条件。GETUG 推荐约束条件如下:

PTV2 (前列腺): $D_{\min} > 72\text{Gy}$, $V_{76} > 85\%$;

直肠壁: $D_{\max} < 76\text{Gy}$, $V_{72} \leq 25\%$;

膀胱壁: $D_{\max} 78\text{Gy}$;

股骨头: $V_{55} < 5\%$;

有研究表明, 小于等于 2% 的剂量学不确定性不影响等剂量线, 因此剂量-体积直方图或者生物学耐受指数有小于等于 2% 的误差可以接受^[40]。

2.5.3.4 摆位验证

在每日实施照射前一小时, 要求患者像采集 CT 扫描定位图像时一样, 排空直肠及膀胱内容物, 以此来尽可能地降低前列腺放疗分次间的位移情况。前列腺后方可能有稍微的剂量缺失, 但以此为代价来尽量避免直肠并发症的发生更为重要。在患者第一次照射之前, 从每个照射野角度拍摄投影图像以验证摆位误差, 在第二天和第三天拍摄正交片, 随后每周拍摄一次正交片。投影图像的累积剂量应当在最后一次照射时减掉。

2.5.3.5 质量控制

课题组成立了专门的体积勾画工作组^[41]。收集来自各中心的操作规程, 并对

各中心的前两例患者数据由医生和物理师进行审查，包括勾画体积的准确性、治疗日程、剂量-体积直方图以及治疗中的验证图像。从入组的每五个文件中随机抽取一件进行审查，直至全部审查完毕。每年针对患者的随访情况召开两次调查会议，对比各中心技术并讨论存在的问题。所有患者的情况报告由独立机构进行监督。

2.5.4 并发症评价

对于直肠和膀胱，均分别从两个方面评价放疗并发症：

一方面是依据 LENT/SOMA 评价尺度^[42, 43] 将直肠和膀胱出现大于等于二级晚期并发症症状作为一个放疗毒性事件 ($\text{toxicity} \geq \text{Grade}2$)。LENT/SOMA 标准对每种正常组织的损伤都从主观 (Subjective) 和客观 (Objective) 两方面进行分类。对于直肠并发症的症状，主观上包括里急后重 (Tenesmus)、粘膜脱落 (Mucosal loss)、括约肌控制 (Sphincter control)、频繁排便 (Stool frequency)、疼痛 (Pain)，客观上包括出血 (Bleeding)、溃疡 (Ulceration)、肠道狭窄 (Stricture)。对于膀胱并发症的症状，主观上包括排尿困难 (Dysuria)、尿频 (Frequency)、血尿 (Hematuria)、尿失禁 (Incontinence) 和尿流量减小 (Decreased stream)，客观上包括显微镜下观察到的血尿 (Hematuria microscopic)、借助内窥镜观察到的症状 (Endoscopy)、膀胱最大体积 (Maximum volume) 以及残留体积 (Residual volume)。对每一种症状，均按照其出现的频率和程度不同，定义了从 Grade1~Grade4 四个级别。临床工作经验认为，大于等于二级 (Grade2) 的放疗并发症症状是需要引起医护人员注意并需要通过医疗手段干预的。因此，本研究将直肠和膀胱出现大于等于二级并发症症状作为一个放疗毒性事件。

另一方面，将直肠和膀胱的出血 (bleeding) 单独作为一个并发症，认为只要直肠和膀胱有一次出血症状出现，即分别认为一个直肠出血和膀胱出血放疗毒性事件的发生。

2.5.5 参数拟合方案

对 LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman 和 Parallel 六种 NTCP 模型，在对患者随访时间 2 年、3 年、4 年和 5 年四个不同的观察时间点上，分别针对上述两种并发症事件：并发症毒性大于等于 Grade2 (LENT/SOMA 评价标准) 和出血 (bleeding)，构建似然函数，基于最大似然估计法，通过遗传算法 (genetic algorithm) 拟合各模型参数。

与 NTCP 模型不同，等效均匀剂量 (EUD) 是一种剂量分布等效算法，不是概率预测模型，但是作为一种广为接受的生物学评价指标，通过模型参数 n 也体

现了不同正常组织对剂量-体积关系不同的敏感特性。在对 Logit-EUD 和 Poisson-EUD 模型进行参数拟合时, 虽然两模型参数中的 n 均出现在用 EUD 代替均匀剂量 D 的表达式中, 但考虑到 EUD 与 NTCP 的区别, 课题组对 EUD 的参数也进行了拟合。首先, 针对上述八个并发症考察组 (2 个并发症症状 \times 4 个随访时间点), 通过线性逻辑回归方法 (linear logistic regression) 寻找使并发症与 EUD 之间最密切相关 (p 值最小) 的参数 n 值; 另外, 通过 Cox 回归模型, 寻找这样一个 EUD 全局参数 n 和一个 EUD 阈值因子 T_{EUD} , 不考虑随访时间, 对每一例患者均使用该 n 值计算其各自 EUD, 然后通过该阈值 T_{EUD} 将患者分为放疗并发症高风险和低风险两组。

2.5.6 模型对比方案

采用接收者操作特征 (Receiver Operating Characteristic, ROC) 方法, 通过对每种 NTCP 的预测结果勾画 ROC 曲线, 评估、对比六种 NTCP 模型在预测直肠和膀胱放疗并发症方面表现出的性能。

在信号检测理论中, 接收者操作特征是一种对于灵敏度进行描述的功能图像。ROC 曲线可以通过描述真阳性率 (True Positive Rate, TPR) 和假阳性率 (False Positive Rate, FPR) 来实现。由于是通过比较两个操作特征 (TPR 和 FPR) 作为标准, ROC 曲线也叫做相关操作特征曲线[44, 45]。ROC 分析给选择最好的模型和在上下文或者类分布中独立的抛弃一些较差的模型提供了方法。ROC 曲线首先是由二战中的电子工程师和雷达工程师发明的, 他们是用来检测战场中的敌军的, 也就是信号检测理论。之后很快就被引入了心理学来进行信号的知觉检测。ROC 分析现在已经在相关的领域得到了很好的发展, 特别是在医学和无线电领域中, 而且最近在机器学习和数据挖掘领域也得到了很好的发展。其基本概念如下:

一个分类模型 (分类器) 是将一个实例映射到一个特定类的过程。分类器的结果可以是一个实数 (连续输出), 这些分类器中类的边界必须通过一个阈值检测。考虑一个两类预测问题 (双分类器), 其结果要么是真 (p) 要么是假 (n)。在双分类器中有 4 类可能的输出。如果输出的预测是 p 而真实的结果也是 p , 那么这就叫做真阳性 (TP); 然而如果真实的结果是 n , 则这就叫做假阳性 (FP)。相反来说, 一个真阴性 (TN) 发生在预测结果和实际结果都为 n 的时候, 而假阴性 (FN) 是当预测输出是 n 而实际值是 p 的时候。

针对于本文的研究目的, 我们使 NTCP 阈值在全部可能的取值范围内变化, 即 $T_{NTCP} \in [0, 1]$, 对于每一个预测模型, 我们首先计算每一例患者 i 的正常组织并发症概率值 $NTCP_i$, 然后将 $NTCP_i$ 与 T_{NTCP} 阈值比较:

若 $NTCP_i < T_{NTCP}$ ，则预测该患者不会出现放疗并发症，此时，若该患者的临床观察结果也为“未观察到并发症出现”，则预测成功，为真阴性（TN）；若临床观察结果为“观察到并发症出现”，则为假阴性（FN）。

若 $NTCP_i > T_{NTCP}$ ，则预测该患者会出现放疗并发症，此时，若该患者的临床观察结果也为“观察到并发症出现”，则预测成功，为真阳性（TP）；若临床观察结果为“未观察到并发症出现”，则为假阳性（FP）。

要生成一个 ROC 曲线，需要计算真阳性率（TPR）和假阳性率（FPR）。TPR 决定了一个分类器或者一个诊断测试在所有阳性样本中能正确区分的阳性案例的性能。而 FPR 决定了在所有阴性的样本中有多少假阳性的判断。

真阳性率 TPR 也叫命中率， $TPR = TP / P = TP / (TP + FN)$ ，假阳性率 FPR 也叫错误命中率， $FPR = FP / N = FP / (FP + TN)$ 。

ROC 空间将 FPR 和 TPR 定义为 x 和 y 轴，这样就描述了真阳性（获利）和假阳性（成本）之间的博弈。而 TPR 就可以定义为灵敏度，而 FPR 就定义为（1-特异度），因此 ROC 曲线有时候也叫做“灵敏度和 1-特异度”图像。每一个预测结果在 ROC 空间中以一个点代表。

最好的可能预测方式是一个在左上角的点，在 ROC 空间坐标轴(0,1)点，这个代表着 100%灵敏（没有假阴性）和 100%特异（没有假阳性）。而（0,1）点被称为完美分类器。一个完全随机预测会得到一条从左下到右上对角线（也叫无识别率线）上的一个点。这条斜线将 ROC 空间划分为两个区域，在这条线的以上的点代表了一个好的分类结果，而在这条线以下的点代表了差的分类结果。

具体到本研究，对六种 NTCP 模型分别勾画 ROC 曲线，曲线越接近完美分类器，即越接近图像空间左上角，说明该模型预测能力越强，效果越好；越接近于无识别率线，说明该模型预测能力越低，若与该线重合，则说明使用该预测模型与使用抛硬币的预测方法无显著差别。

我们通过计算 ROC 曲线下方与坐标轴围成的区间面积，定量描述每个 NTCP 模型的预测能力。

2.5.7 放疗并发症预测因子

对于直肠和膀胱，针对上述两种并发症，分别在四个不同的随访时间点拟合各模型参数。然后，以拟合得到的模型参数计算每例入组患者的 NTCP 值、EUD

值。至此,可以将 NTCP 和 EUD 作为两个生物学预测因子,与其他因子:年龄、病史(糖尿病)、治疗史(抗凝血治疗、腹部手术)、肿瘤指标(T 分期, Gleason 评分和 PSA 指标)、放疗技术(3D-CRT、IMRT、IGRT)、剂量学特点(处方剂量、剂量-体积直方图)和 EUD 阈值一起,通过一元回归分析(univariate analysis),与观察得到的放疗并发症结果进行相关性检测。

除此之外,也考察了数据收集时间顺序和数据来源特异性对放疗并发症的影响:

根据数据收集时间顺序的不同,将研究分为前瞻性研究(prospective study)和回顾性研究(retrospective study)两类。前瞻性的研究就是把研究对象(病例)选定,研究方式预定好,相关的影响因素纳入统计范围,在这些条件下,根据这些因素去做持续的追踪随访研究,分析判断,最后在原订计划的时间内做出评估,把符合原来设计方法的所有例子都要列入统计,这个阶段,不只是选有效的来统计,即全部结果都要呈现出。前瞻性临床研究通常与研究者的研究方法、条件、设备等因素有关。而回顾性研究以现在为结果,从以往临床工作积累的病例资料中选择某一时期同类临床资料进行整理、分析,以从中总结经验、找出规律、知道临床实践的研究。回顾性研究的对象是根据其在过去某时点的特征或暴露情况而入选并分组的,然后从已有的记录中追溯从那时开始到其后某一时点或直到研究当时为止这一期间内,每一样本的情况。

数据来源特异性的研究,主要针对本课题多中心的特点,一方面考察来自不同放疗中心的患者其并发症出现概率与所在放疗中心是否有显著相关性,另一方面考察通过全部入组患者拟合得到的 NTCP 模型参数是否普适于所有不同的放疗中心,或者以来自不同放疗中心的患者分别拟合得到的模型参数是否有显著差异。

通过一元回归分析考察了上述诸因子与随访得到的放疗并发症发生情况的相关性之后,对于显著相关的因子($p < 0.05$),一起纳入同一个多元回归分析(multivariate regression analysis)中,考察众多相关因素中,究竟哪些因素具有更密切的相关性以至于可以在众多相关因素中突显出来,作为出现放疗并发症的预测因子。

2.5.8 实验结果——直肠并发症

2.5.8.1 并发症概率及并发症显著相关因子

共有 437 例前列腺癌放疗患者数据入组,中位总剂量 78Gy (70~80Gy),分次剂量均为 2.0Gy/次。患者中位年龄 67 岁(45~78 岁)。由于 NTCP 模型参数拟

合的工作基础是正常组织的剂量-体积关系,因此全部入组患者的 DVH 数据均可获取。入组患者中,接受过腹腔或者盆腔手术、接受过抗血凝治疗 (anticoagulant therapy) 和有糖尿病的患者比例分别为 30%, 15%和 6%。肿瘤预后组 (达米科分类 D'amico classification) 为: good (7%), medium (65%) 和 bad (28%)。42% 的入组患者为前瞻性分析。

437 例患者中,中位随访时间为 60 个月 (6~154 个月)。经随访记录,在 2 年、3 年、4 年和 5 年随访时间上直肠出现大于等于 LENT/SOMA 标准二级并发症和出现直肠出血并发症的患者比例如表 2.3 所示,无四级或更高级别的并发症病例出现。

表 2.3 在 2 年、3 年、4 年和 5 年随访时间点,观察到的两种直肠并发症发病率 £括号中的两个值表示在该随访时间点上,随访到 421 例患者,其中 53 例出现该并发症

随访时间	直肠并发症 (LENT/SOMA 二级和三级)	直肠出血
2 年	13% (53/421) £	18% (77/421)
3 年	19% (65/341)	25% (85/341)
4 年	22% (67/306)	28% (85/306)
5 年	23% (58/ 257)	30% (76/257)

一元回归分析结果显示,除了 EUD 和 NTCP 等生物学因子之外,处方剂量 (总剂量)、IMRT、 V_{70-74} 均为直肠大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的显著性预测因子 ($p < 0.05$),其中最显著的预测因子为处方剂量 ($p < 0.01$)。以上述 $V_{70} \sim V_{74}$ 为剂量学阈值,对 5 年随访下直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的入组患者进行分组,分为并发症不表现组 (Grade0-1) 和并发症表现组 (\geq Grade2),结果如表 2.4 所示

表 2.4 显著性剂量学阈值 (\pm 标准差) 与 5 年随访下直肠并发症 (大于等于 LENT/SOMA 二级) 的关系 £p 值为 binary logistic regression test 结果

剂量学阈值因子	Grade 0-1	\geq Grade 2	$p^£$
处方剂量	73.96 \pm 4.89	77.14 \pm 4.55	0.001
V_{70}	11.38 \pm 10.28	16.04 \pm 8.90	0.001
V_{71}	8.44 \pm 10.47	13.51 \pm 9.32	0.001
V_{72}	7.40 \pm 9.75	11.74 \pm 8.59	0.001
V_{73}	6.45 \pm 8.85	9.51 \pm 7.65	0.010
V_{74}	4.98 \pm 7.36	7.18 \pm 6.68	0.028

对于 5 年随访下直肠出血并发症,其一元回归分析结果与直肠并发症 (大于等于 LENT/SOMA 二级) 的结果相同,只是在包括了 V_{70-74} 的同时也包括了 V_{69} 。

2.5.8.2 NTCP模型参数拟合结果及验证技术

用最大似然估计法构成了 NTCP 模型参数拟合的目标函数后，我们利用遗传算法拟合了在 2 年、3 年、4 年、5 年不同随访时间点上两种直肠并发症——大于等于 LENT/SOMA 二级和出血——对应的 LKB、Logit-EUD、Poisson-EUD、Källman、Schultheiss 和 Parallel 六种 NTCP 模型的参数。对于 EUD 模型参数‘n’，我们也通过寻找其与两种放疗并发症最密切相关性（最小 p 值）的方法进行了拟合。该拟合结果的完整内容参见附录 C。

这里仅以 5 年随访时间点上直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症和直肠出血两组数据为例，见表 2.5 和表 2.6

表 2.5 预测 5 年随访时间点直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的 NTCP 模型参数

NTCP 模型	TD ₅₀ (Gy)	n/s	m/k/γ	NTCP 均值 (%)	一元回归分析 p value [†]
LKB ^[2, 26]	78.06 (75.95,80.15)*	n=0.02(0.01,0.04)	m=0.14(0.11,0.18)	22.54±7.45 [£]	0.007
Logit-EUD ^[27]	77.99 (75.97,80.19)	n=0.02(0.01,0.04)	k=11.00(8.48,13.71)	22.58±7.43	0.007
Poisson-EUD ^[28]	79.11 (77.01,81.22)	n=0.02(0.01,0.03)	γ=2.42(1.95,2.88)	22.54±7.62	0.006
Källman ^[28]	76.48 (74.60,78.33)	s=5.33(3.07,11.39)	γ=3.23(2.22,4.24)	22.61±8.24	0.005
Schultheiss ^[27]	69.14 (67.55,70.76)	----	k=17.56(3.99,29.81)	22.36±9.23	0.019
Parallel ^[12-14]	NS [‡]			NS	NS
EUD ^[10]	n=0.02 平均 EUD=69.46±2.82Gy [£]			---	0.006

表 2.6 预测 5 年随访时间点直肠出现出血并发症的 NTCP 模型参数

NTCP 模型	TD ₅₀ (Gy)	n/s	m/k/γ	NTCP 均值 (%)	一元回归分析 p value [†]
LKB ^[2, 26]	73.64(71.98,75.41)*	n=0.03(0.02,0.05)	m=0.13(0.10,0.18)	29.51±9.24	0.002
Logit-EUD ^[27]	73.46(71.80,75.22)	n=0.03(0.02,0.05)	k=11.79(8.46,15.37)	29.56±9.33	0.002
Poisson-EUD ^[28]	74.76(73.04,76.49)	n=0.02 (0.01,0.04)	γ=2.72 (2.05,3.38)	29.57±9.49	0.002
Källman ^[28]	77.39(75.88,77.46)	s=21.19(7.57,21.32)	γ=2.72(2.08,2.75)	29.78±9.70	0.001
Schultheiss ^[27]	67.37(65.98,68.76)	----	k=19.90(9.80,28.80)	29.30±11.27	0.002
Parallel ^[12-14]	NS [‡]			NS	NS
EUD ^[10]	n=0.03 平均 EUD=68.34±2.75Gy [£]			---	0.002

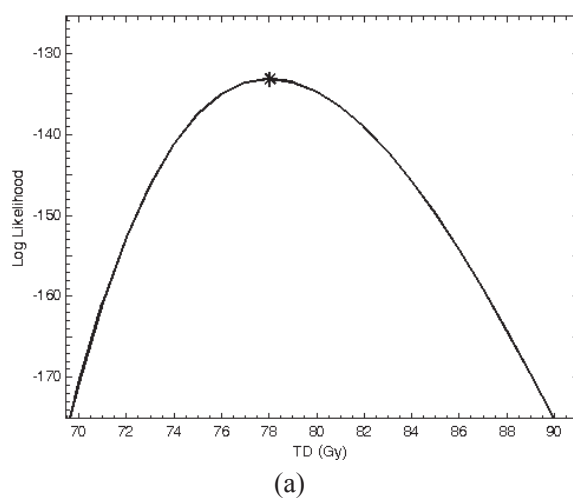
*括号中为 95%置信区间，[†]一元回归测试结果，[£]平均值±标准差，[‡]NS: Not significant，未得到有意义的模型参数

使用上述两组并发症在 5 年随访时间点上拟合得到的 NTCP 各模型参数值，我们对每例患者计算其 NTCP 值和 EUD 值，然后对每组患者的 NTCP 值求平均值，列于表 2.5 和表 2.6 的“NTCP 均值”列，对该 NTCP 值与观察到的每例患者是否出现相应放疗并发症情况（出现并发症为 1，未出现并发症为 0）做相关性分析，将 p 值列于表 2.5 和表 2.6 的“一元回归分析”列。

其中，对于直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症组，5 年随访时间点观察到的并发症出现概率为 22.57%（58 例出现并发症/随访到 257 例），直肠出血并发症组，5 年随访时间点观察到的并发症出现概率为 29.57%（76 例出现并发症/随访到 257 例）。从表 2.5 和表 2.6 可见，我们通过拟合得到的 NTCP 模型参数计算每一例患者的 NTCP 值，继而对整个患者群体的 NTCP 值求平均，这一平均值与观察得到的该患者群体并发症出现概率相当吻合，而且相关性分析结果也证明计算得到的 NTCP 值与患者是否表现出并发症症状有相当高的相关性 ($p < 0.05$)。

值得注意的是，无论是大于等于二级（LENT/SOMA）标准并发症还是直肠出血，两组模型拟合结果中，Parallel 模型都表现出了不同于其他模型的地方，未能拟合得到有意义的模型参数，这其中的主要表现，是优化过程给出的拟合结果通常都是变量可能取值范围内的边界值，而且其优化结果给出的值从 Parallel 模型四个参数的生物学和数学意义上来讲无法解释。从其他随访时间组来看，Parallel 模型的拟合结果也出现了这个问题。

为了验证每个模型的参数拟合结果是否都取到了全局最优点，考察每个模型参数在其得到的拟合结果范围内是否取得极值。方法是，对于每个模型，将其中两个模型参数值固定取值为其拟合结果，勾画另一个参数和似然函数值变化关系图像，如图 2.3 所示



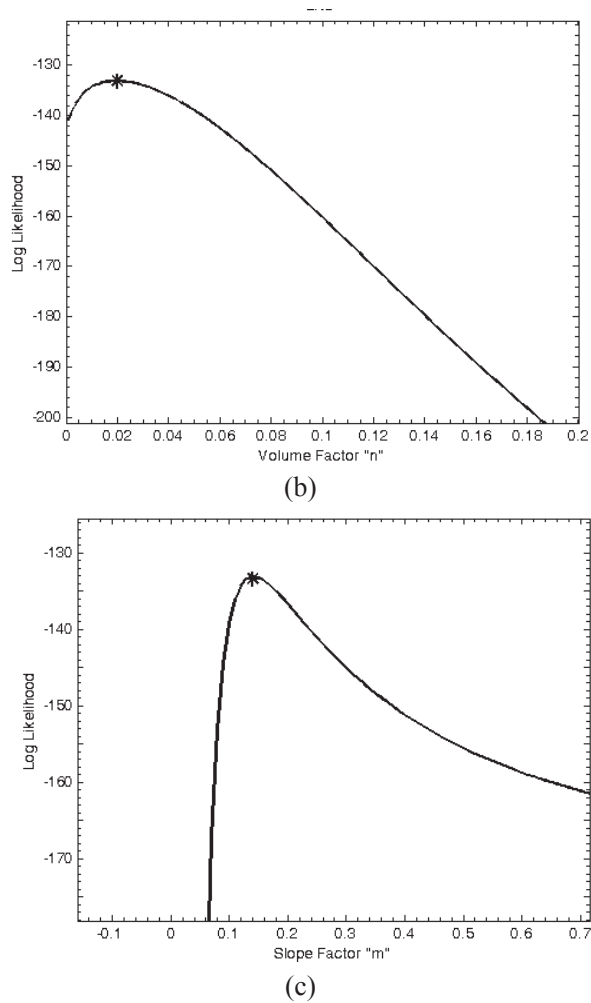


图2.3 LKB模型在预测直肠出现大于等于LENT/SOMA二级并发症时各参数在取值空间内的变化及最大值点位置（每条曲线上黑色*出现的位置，横坐标对应该参数的优化结果，纵坐标对应优化目标函数值即似然函数的最大值）

我们以LKB模型为例，对预测5年随访时间点直肠出现大于等于LENT/SOMA二级并发症时拟合得到的模型参数 $TD_{50}(I)$ 、 n 、 m 分别勾画profile曲线，观察参数取值与似然函数值的变化关系，检验优化结果是否获得了全局最优点。每幅图中曲线上的黑色*出现的位置，其横坐标对应该参数的优化结果，其纵坐标对应优化目标函数值即似然函数的最大值。显然，本文得到的优化结果都可以使目标函数取得全局最优解。

对于得到的每一组模型参数的拟合结果是否能准确描述该组患者出现并发症的概率，或者说是否能为该模型提供强大的预测能力，也是需要我们来逐一检验的。首先，选取一个随访时间点下某种并发症观察组，比如以Källman模型预测5年随访下直肠出现大于等于LENT/SOMA二级并发症和LKB模型预测5年随访下出现直肠出血并发症两组数据为例，每组均按照该组每位患者计算得到的NTCP值进行升序排序，将该组患者平均分为7组，计算每组患者NTCP值的平均值和并发症出现概率，分别作为横坐标和纵坐标，勾画散点图，以此对比该组患者计算得到的NTCP值与观察得到的并发症发生率的对应关系，定性观察模型参数

带来的预测能力。结果如图2.4所示

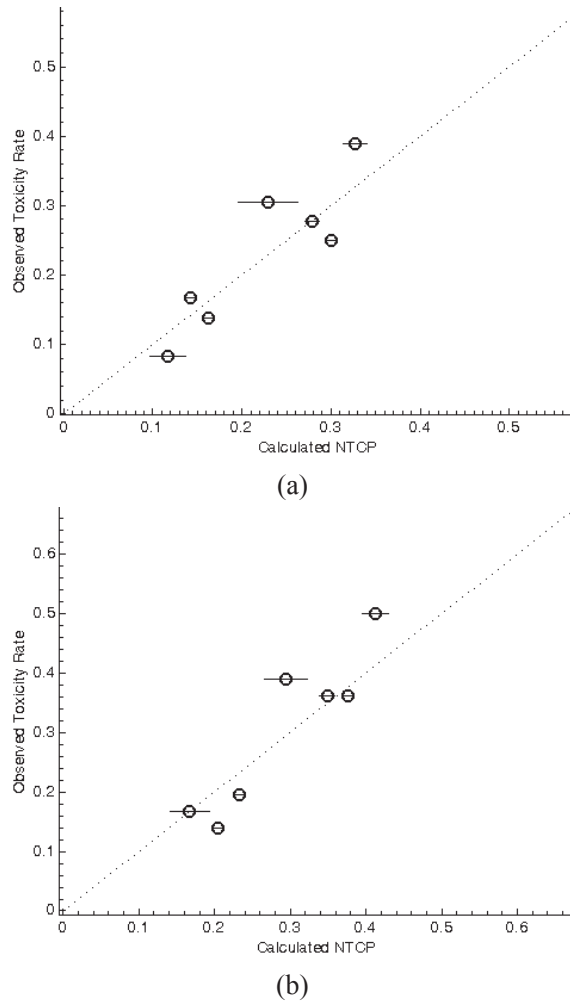


图2.4 将5年随访时间点上的257例患者分7组，描绘计算得到的NTCP平均值（横坐标）和观察到的并发症发病率（纵坐标）之间的对应关系。每个圆圈中的横线表示该组患者NTCP值分布标准差。（a）为患者直肠出现大于等于LENT/SOMA 二级并发症组，（b）为患者出现直肠出血并发症组

如图 2.4 所示，对于 5 年随访时间点上患者直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症组（图 a），我们调用 Källman 模型参数 $TD_{50}=76.48\text{Gy}$ ， $s=5.33$ ， $\gamma=3.23$ ；对于 5 年随访时间点上患者出现直肠出血并发症组（图 b），我们调用 LKB 模型参数 $TD_{50}=73.64\text{Gy}$ ， $n=0.03$ ， $m=0.13$ 。结果显示，两种模型在预测两组并发症的出现时，每组并发症的七组患者数据都紧密分布在 45 度对角线的两侧，说明两种模型拟合得到的参数，对不同分组下的患者均有较好的预测结果。

对于上述两组并发症，我们也勾画了 EUD 与 NTCP 的对应关系曲线，如图 2.5 所示

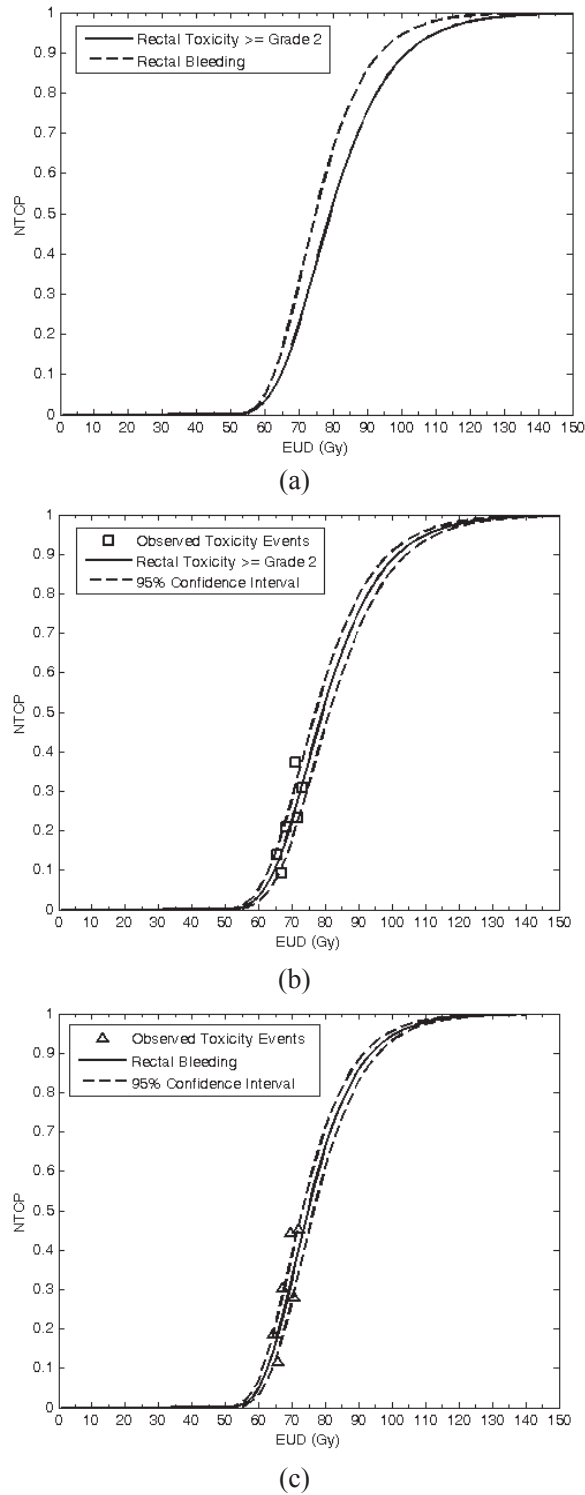


图 2.5 Poisson-EUD 模型描绘的 EUD 与 NTCP 变化关系。(a) 直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症（实线）和出血并发症（虚线）的 NTCP 与 EUD 对应关系；(b) 和 (c) 分别描述了预测的 NTCP-EUD 关系曲线（实线）与观察到并发症发病率的实际对应关系（散点），虚线为 95% 置信区间

我们仍然以 5 年随访时间点上直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症和直肠出血两组并发症为研究对象，在拟合得到的模型参数的基础上，勾画 EUD 与 NTCP 的对应关系，其中直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的曲线使用 Poisson-EUD 模型参数 $TD_{50}(1)=79.11\text{Gy}$, $n=0.02$ 和 $\gamma=2.42$ ，直肠出血并发症的曲

线使用Poisson-EUD模型参数 $TD_{50}(1)=74.76\text{Gy}$, $n=0.02$ 和 $\gamma=2.72$ 。如图 2.5 (a) 所示, 正如预想的一样, EUD与NTCP存在‘S’形对应关系, 当EUD取值大于 60Gy 时, 两组并发症的出现概率均迅速增长, 而且直肠出血并发症的发病率始终高于直肠出现大于等于LENT/SOMA二级并发症的概率, 这一结果也与我们临床随访的观察结果相吻合, 考虑到直肠出血也只是LENT/SOMA并发症评估标准中众多并发症表现中的一种, 因此这一结果也符合这一推断。为了与Emami^[3]的研究结果相对照, 我们着重观察了引起 5%和 50%并发症所对应的剂量值, 从图 2.5 (a) 可知, 直肠出现大于等于LENT/SOMA二级并发症的概率在 5%和 50%时所对应的EUD值分别为 62Gy和 79Gy, 直肠出现出血并发症的概率在 5%和 50%时所对应的EUD值分别为 60Gy和 75Gy, 与Emami给出的 60Gy和 80Gy的结果基本吻合, 符合临床观察结果。图 2.5 (b) 和 (c) 将 (a) 中的两条曲线分别描绘分析, 虚线为参数 $TD_{50}(1)$ 的 95%置信区间。图 (b) 和 (c) 中将对应患者群体分为六组, 采用该并发症组拟合得到的EUD模型参数‘ n ’来计算每例患者的EUD值, 再通过描绘散点的形式, 体现每组患者的平均EUD和观察得到的该组患者并发症发病率的对应关系, 可见观察得到的六组患者EUD与并发症发病率的对应关系均分布在曲线 95%置信区间范围内, 这一结果再次证明了模型参数拟合结果的有效性和为模型预测能力带来的可靠性。

本研究的临床随访时间长达 5 年, 并且记录了在治疗后的 2 年、3 年、4 年和 5 年时间点上, 患者出现并发症的不同情况。文献中涉及到的类似研究, 都是确定一个随访时间作为衡量并发症时间的参考点, 未见有文献报道不同随访时间下对 NTCP 模型参数变化情况的讨论。因此, 本文对入组患者在 2 年、3 年、4 年和 5 年时间点上出现并发症的情况均做了记录, 目的在于可以在不同的随访时间下拟合与之相对应的模型参数, 从而考察模型参数随随访时间的变化趋势, 希望从中能发现放疗并发症随时间变化的特点。然而, 通过对两组直肠并发症进行参数拟合的结果来看, 无论用何种模型, 在拟合 2 年随访时间点上出现放疗并发症的模型参数时, 都无法得到有意义的模型参数。我们通过勾画点散图, 描述了 LKB、Logit-EUD、Poisson-EUD、Källman 和 EUD 模型的模型参数在 3 年、4 年、5 年随访时间点上的值, 从而体现出每个参数随时间的变化趋势。其中, Källman 模型的参数‘ s ’与其他三种 NTCP 模型和 EUD 模型的参数‘ n ’有着不同的数量级, 因此不放在一起进行比较, 如图 2.6 所示

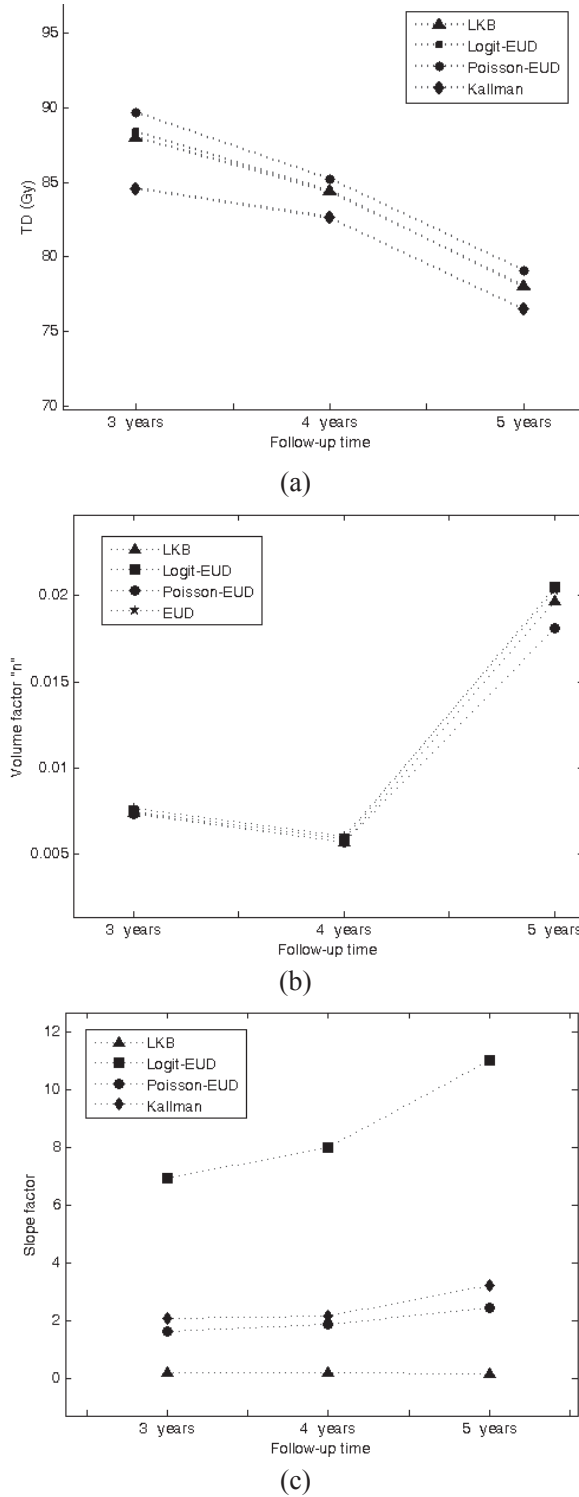


图 2.6 LKB、Logit-EUD、Poisson-EUD、Kallman 和 EUD 模型中参数 (a) TD_{50} 、(b) n/s 和 (c) $m/k/\gamma$ 在 3 年、4 年、5 年随访时间点上预测直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的模型参数变化趋势

通过拟合 EUD 模型的全局参数‘ n ’，找到了针对两组直肠并发症所对应的 EUD 阈值 T_{EUD} ：对于直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症，其 T_{EUD} 值为 70.00Gy ($p < 0.01$)，对于直肠出血并发症，其 T_{EUD} 值为 71.50Gy ($p < 0.01$)。图 2.7 显示了按照这两个阈值对患者进行分组后，并发症表现高危组和并发症表现低危组生存率随时间变化的 Kaplan-Meier 曲线。

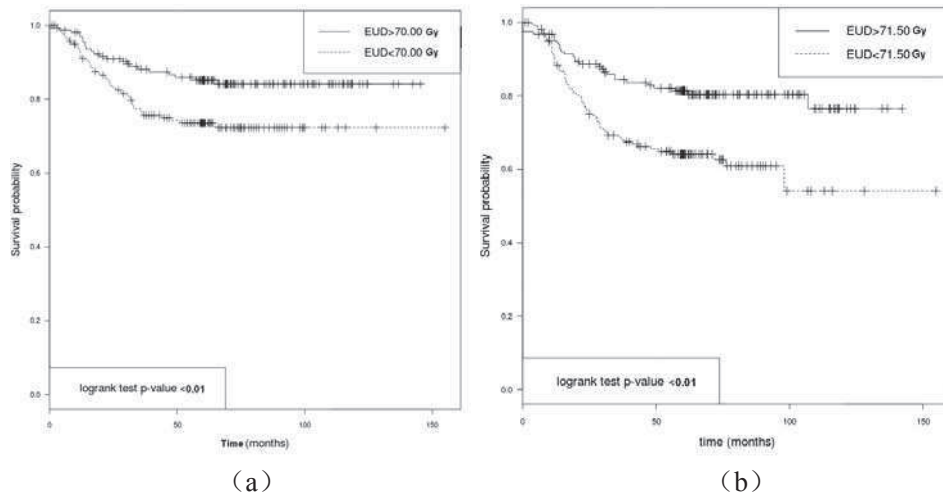


图 2.7 对于直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症 (a) 和出血 (b) 两组并发症, 分别依据各自的 T_{EUD} 阈值 (a) 70.00Gy 和 (b) 71.50Gy 将患者分为并发症出现高危组和低危组, 观察两组患者生存率随时间变化的 Kaplan-Meier 曲线

2.5.8.3 模型预测能力对比

通过表 2.5 和表 2.6 中一元回归相关性分析的结果, 可以看出 LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman 五种 NTCP 模型, 其计算得到的 NTCP 值均与出现放疗并发症的观察结果有显著相关性。从优化得到的目标函数 (似然函数) 值和显著性 (p 值) 上来对比, 除 Parallel 模型外的另外五种 NTCP 模型无显著差别, 因此, 按照 2.5.6 节讨论的模型对比方法, 为这五种 NTCP 模型分别勾画 ROC 曲线, 结果如图 2.8 所示

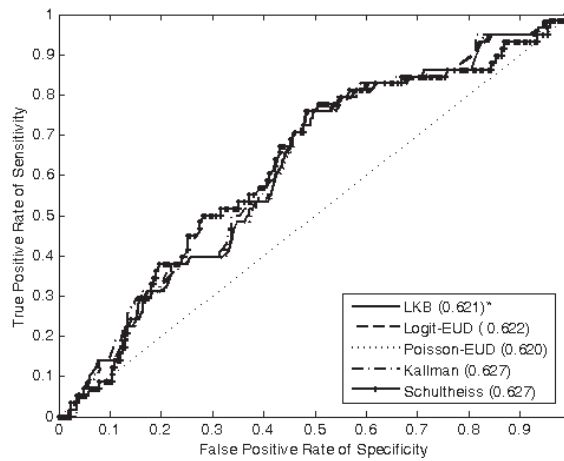


图 2.8 LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD 和 Källman 模型在 5 年随访时间预测直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症时的 Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲线 * 括号中的值为曲线与坐标轴围成的曲线下方的面积

如图所示, LKB、Logit-EUD、Poisson-EUD、Källman 和 Schultheiss 模型勾画的 ROC 曲线与坐标轴围成的下方面积分别为 0.621、0.622、0.620、0.627 和 0.627, 据此, 我们认为, LKB、Logit-EUD、Poisson-EUD、Källman 和 Schultheiss 模型在预测直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症时表现出了相似的能力, 而 Parallel 由于没能拟合得到有意义的模型参数, 在本实验中无法预测直肠出现大

于等于 LENT/SOMA 二级并发症。同样，在预测其他随访时间下的直肠出血并发症时，各模型也表现出了相似的预测能力。

2.5.8.4 多元回归分析

对于直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症和直肠出血两组并发症，将一元回归分析得到的与其密切相关的诸多因子，包括：处方剂量（总剂量）、IMRT、 $V_{69-V_{74}}$ 、NTCP 和 EUD 预测值，进行多元回归分析。结果显示，当处方剂量（总剂量）参与到多元回归分析中时，仅有处方剂量因素被保留下来作为多元回归分析得到的密切相关因素（ $p<0.05$ ），因此考虑将处方剂量因素排除，考察其他因素中哪些更具有显著性。结果显示，仅有下列因子依次具有从高到低的显著性：NTCP 预测值、EUD 预测值和 V_{72} 。其中，NTCP 预测值是指，无论用 LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD 和 Källman 五种模型中的哪一种，利用拟合得到的模型参数，每例患者的 NTCP 值，再对患者群体求 NTCP 均值得到的群体并发症预测值。通过 Kaplan-Meier 风险分析，认为对于两组直肠并发症， $V_{72}>9\%$ 都是并发症的显著预测因子（直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症： $p<0.05$ ；直肠出血并发症： $p<0.01$ ）。

2.5.9 实验结果——膀胱并发症

2.5.9.1 并发症概率及并发症显著相关因子

共有 434 例前列腺癌放疗患者数据入组，中位总剂量 78Gy（70~80Gy），分次剂量均为 2.0Gy/次。患者中位年龄 67 岁（45~78 岁）。由于 NTCP 模型参数拟合的工作基础是正常组织的剂量-体积关系，因此全部入组患者的 DVH 数据均可获取。入组患者中，接受过腹腔或者盆腔手术、接受过抗血凝治疗（anticoagulant therapy）和有糖尿病的患者比例分别为 30%，15%和 6%。肿瘤预后组（达米科分类 D'amico classification）为：good（7%），medium（65%）和 bad（28%）。42%的入组患者为前瞻性分析。

434 例患者中，中位随访时间为 60 个月（6~154 个月）。经随访记录，在 2 年、3 年、4 年和 5 年随访时间上膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 标准二级并发症和出血并发症的患者比例如表 2.7 所示，无四级或更高级别的并发症病例出现。

表 2.7 在 2 年、3 年、4 年和 5 年随访时间点，观察到的两种膀胱并发症发病率 * 括号中的两个值表示在该随访时间点上，随访到 396 例患者，其中 50 例出现该并发症

随访时间	膀胱并发症（LENT/SOMA 二级和三级）	膀胱出血
2 年	13% (50/396)*	5% (21/396)
3 年	14% (50/345)	8% (26/345)
4 年	15% (46/302)	9% (28/302)

5 年	17% (41/ 242)	11% (27/242)
-----	---------------	--------------

一元回归分析结果显示,除了 EUD 和 NTCP 等生物学因子之外,处方剂量(总剂量)、IMRT 和一组剂量-体积因子均为膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症和膀胱出血并发症的显著预测因子($p<0.05$),其中最显著的预测因子为处方剂量($p<0.01$)。这一组剂量-体积因子中,与膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症相关的是 V_{3-7} 和 V_{34-80} ,与膀胱出血并发症相关的是 V_{34} 和 V_{40-81} 。以上述 V_{3-7} 和 V_{34-80} 为剂量学阈值,对 5 年随访下膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的入组患者进行分组,分为并发症不表现组(Grade0-1)和并发症表现组(\geq Grade2),结果如表 2.8 所示

表 2.8 显著性剂量学阈值(\pm 标准差)与 5 年随访下膀胱并发症(大于等于 LENT/SOMA 二级)的关系

*p 值为 binary logistic regression test 结果

剂量学阈值因子	Grade 0-1	\geq Grade 2	p*
处方剂量	74.09 \pm 4.93Gy	77.54 \pm 4.23Gy	<0.001
最大剂量	74.96 \pm 4.70Gy	78.38 \pm 4.04Gy	<0.001
V_{3-7}	92.79 \pm 1.73%	95.81 \pm 1.49%	<0.05
V_{34-68}	44.16 \pm 9.95	48.61 \pm 9.75	<0.05
V_{69-78}	11.90 \pm 5.46	19.89 \pm 5.88	<0.001
$V_{79,80}$	2.01 \pm 1.07	5.96 \pm 2.00	<0.05

2.5.9.2 NTCP模型参数拟合结果及验证技术

用最大似然估计法构成了 NTCP 模型参数拟合的目标函数后,我们利用遗传算法拟合了在 2 年、3 年、4 年、5 年不同随访时间点上两种膀胱并发症——大于等于 LENT/SOMA 二级和出血——对应的 LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman 和 Parallel 六种 NTCP 模型的参数。对于 EUD 模型参数‘ n ’,我们也通过寻找其与两种放疗并发症最密切相关性(最小 p 值)的方法进行了拟合。该拟合结果的完整内容参见附录 D。

这里仅以 5 年随访时间点上膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症和膀胱出血两组数据为例,见表 2.9 和表 2.10

表 2.9 预测 5 年随访时间点膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的 NTCP 模型参数

NTCP 模型	TD ₅₀ (Gy)	n/s	m/k/ γ	NTCP 均值 (%)	一元回归分析 p value [†]
LKB ^[2, 26]	78.68 (5.09)*	n=0.09 (0.06)	m=0.17 (0.05)	16.96 \pm 8.19 [‡]	<0.001
Logit-EUD ^[27]	78.65 (5.18)	n=0.09 (0.06)	k=9.21 (3.05)	16.94 \pm 8.32	<0.001
Poisson-EUD ^[28]	81.38 (5.98)	n=0.09 (0.06)	γ =1.82 (0.49)	16.95 \pm 7.72	<0.001
Källman ^[28]	77.14 (5.40)	s=1.50 (0.99)	γ =2.54 (0.91)	16.98 \pm 8.25	<0.001
Schultheiss ^[27]	74.56 (1.67)	----	k=11.14 (3.83)	16.91 \pm 9.22	<0.001

Parallel ^[12-14]	$v_{50}=0.01(0.06)$ $\sigma=0.05(0.16)$ $d_{1/2}=99.30(45.85)$ $k=8.76(3.77)$	16.83±9.39	<0.001
EUD ^[10]	$n=0.09$ 平均 EUD=65.29±4.41Gy [§]	---	<0.001

表 2.10 预测 5 年随访时间点膀胱出现出血并发症的 NTCP 模型参数

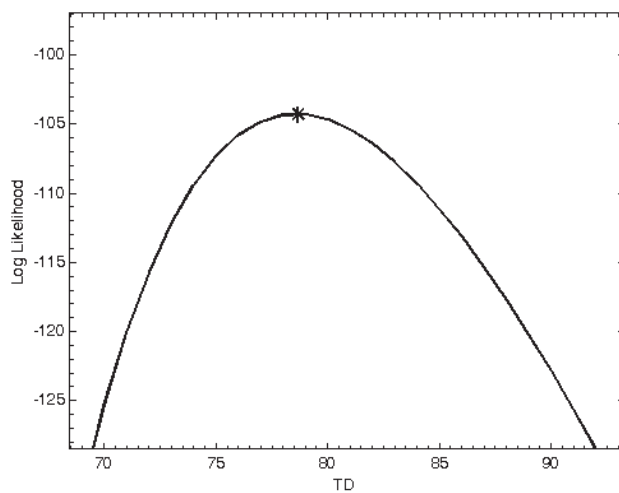
NTCP 模型	TD ₅₀ (Gy)	n/s	m/k/γ	NTCP 均值 (%)	一元回归分析 p value [†]
LKB ^[2, 26]	85.31 (14.15)*	$n=0.36(0.59)$	$m=0.30(0.19)$	11.16±4.88	0.009
Logit-EUD ^[27]	90.37 (33.93)	$n=0.37(0.85)$	$k=4.00(5.64)$	11.16±4.84	0.010
Poisson-EUD ^[28]	95.27 (23.88)	$n=0.51(0.90)$	$\gamma=0.91(0.51)$	11.16±4.72	0.013
Källman ^[28]	96.88 (26.78)	$s=0.45(0.99)$	$\gamma=0.87(0.41)$	11.15±4.69	0.015
Schultheiss ^[27]	86.67 (15.58)	----	$k=5.47(4.31)$	11.17±4.56	0.007
Parallel ^[12-14]	$v_{50}=0.05(0.89)$ $\sigma=0.03(0.59)$ $d_{1/2}=160.67(70.59)$ $k=3.91(2.69)$			11.18±5.62	0.005
EUD ^[10]	$n=0.25$ 平均 EUD=56.52±5.92Gy [§]			---	0.017

*括号中为 95%标准误 (standard error), †一元回归测试结果, §平均值±标准差

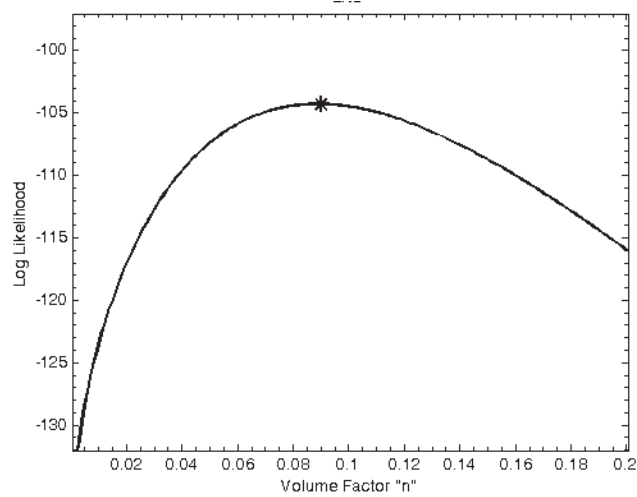
使用上述两组并发症在 5 年随访时间点上拟合得到的 NTCP 各模型参数值, 我们对每例患者计算其 NTCP 值和 EUD 值, 然后对每组患者的 NTCP 值求平均值, 列于表 2.9 和表 2.10 的“NTCP 均值”列, 对该 NTCP 值与观察到的每例患者是否出现相应放疗并发症情况 (出现并发症为 1, 未出现并发症为 0) 做相关性分析, 将 p 值列于表 2.9 和表 2.10 的“一元回归分析”列。

其中, 对于膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症组, 5 年随访时间点观察到的并发症出现概率为 16.94% (41 例出现并发症/随访到 242 例), 膀胱出血并发症组, 5 年随访时间点观察到的并发症出现概率为 11.16% (27 例出现并发症/随访到 242 例)。从表 2.9 和表 2.10 可见, 我们通过拟合得到的 NTCP 模型参数计算每一例患者的 NTCP 值, 继而对整个患者群体的 NTCP 值求平均, 这一平均值与观察得到的该患者群体并发症出现概率相当吻合, 而且相关性分析结果也证明计算得到的 NTCP 值与患者是否表现出并发症症状有相当高的相关性 ($p<0.05$)。

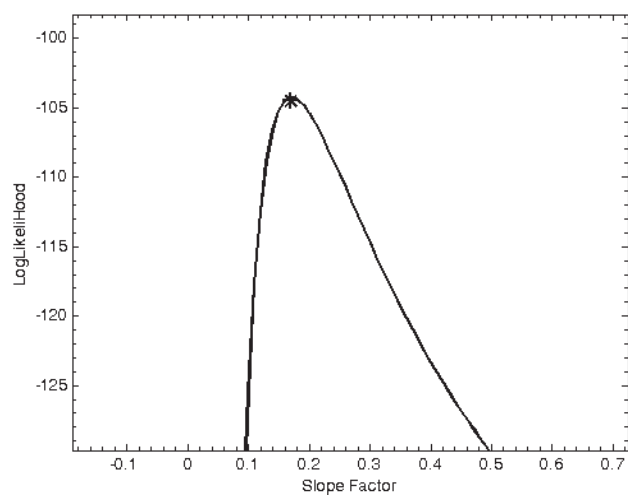
为了验证每个模型的参数拟合结果都取到了全局最优点, 我们考察每个模型参数在其得到的拟合结果范围内是否取得极值。方法是, 对于每个模型, 将其中两个模型参数值固定取值为其拟合结果, 勾画另一个参数和似然函数值变化关系图像, 如图 2.9 所示



(a)



(b)

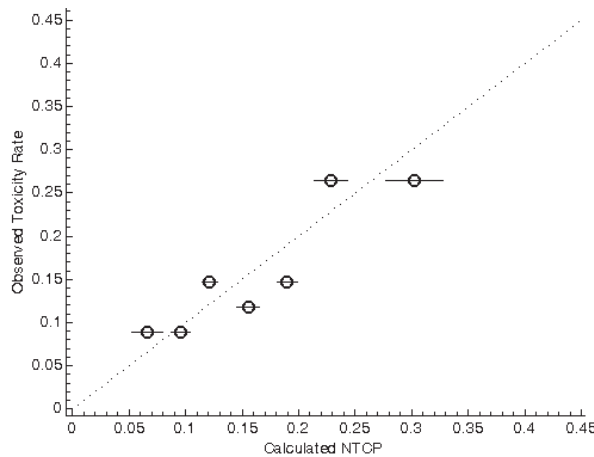


(c)

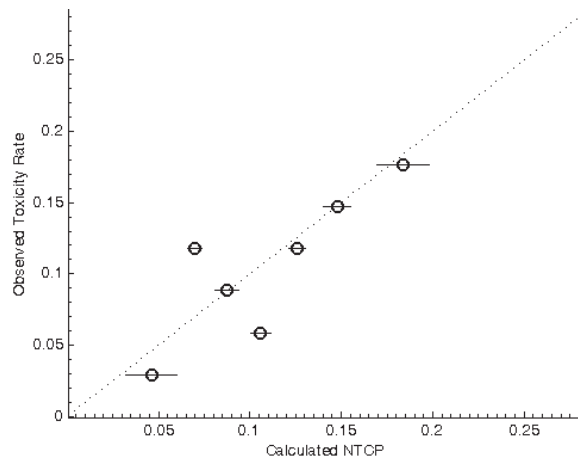
图2.9 LKB模型在预测膀胱出现大于等于LENT/SOMA二级并发症时各参数在取值空间内的变化及最大值点位置（每条曲线上黑色*出现的位置，横坐标对应该参数的优化结果，纵坐标对应优化目标函数值即似然函数的最大值）

我们以LKB模型为例,对预测5年随访时间点膀胱出现大于等于LENT/SOMA二级并发症时拟合得到的模型参数 $TD_{50}(I)$ 、 n 、 m 分别勾画profile曲线,观察参数取值与似然函数值的变化关系,检验优化结果是否获得了全局最优点。每幅图中曲线上的黑色*出现的位置,其横坐标对应参数的优化结果,其纵坐标对应优化目标函数值即似然函数的最大值。显然,我们得到的优化结果都可以使目标函数取得全局最优解。

对于得到的每一组模型参数的拟合结果,是否能准确描述该组患者出现并发症的概率,或者说是否能为该模型提供强大的预测能力,也是需要我们来逐一检验的。首先,选取一个随访时间点下某种并发症观察组,比如以Källman模型预测5年随访下膀胱出现大于等于LENT/SOMA二级并发症和LKB模型预测5年随访下出现膀胱出血并发症两组数据为例,每组均按照该组每位患者计算得到的NTCP值进行升序排序,将该组患者平均分为7组,计算每组患者NTCP值的平均值和并发症出现概率,分别作为横坐标和纵坐标,勾画散点图,以此对比该组患者计算得到的NTCP值与观察得到的并发症发生率的对应关系,定性观察模型参数带来的预测能力。结果如图2.10所示



(a)

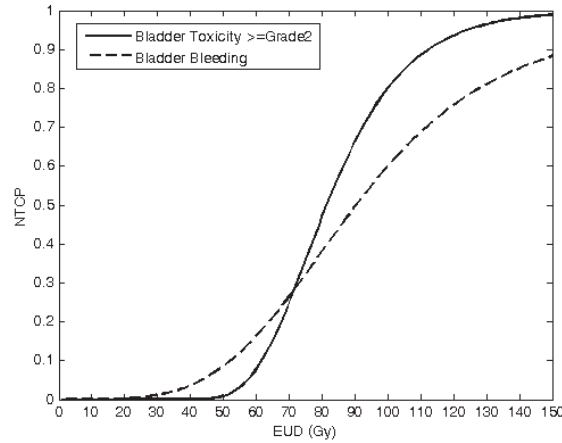


(b)

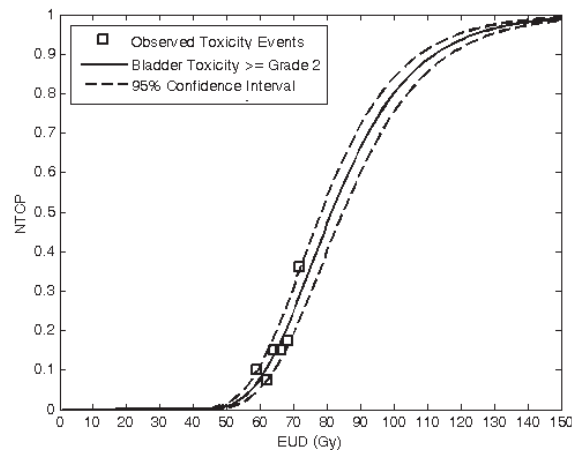
图2.10 将5年随访时间点上的242例患者分7组，描绘计算得到的NTCP平均值（横坐标）和观察到的并发症概率（纵坐标）直接的对应关系。每个圆圈中的横线表示该组患者NTCP值分布标准差。（a）为患者膀胱出现大于等于LENT/SOMA二级并发症组，（b）为患者出现膀胱出血并发症组

如图 2.10 所示，对于 5 年随访时间点上患者膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症组（图 a），我们调用 Källman 模型参数 $TD_{50}=77.14\text{Gy}$ ， $s=1.50$ ， $\gamma=2.54$ ，对于 5 年随访时间点上患者出现膀胱出血并发症组（图 b），我们调用 Källman 模型参数 $TD_{50}=96.88\text{Gy}$ ， $s=0.45$ ， $\gamma=0.87$ ，结果显示，两种模型在预测两组并发症的出现时，每组并发症的七组患者数据都紧密分布在 45° 对角线的两侧，说明两种模型拟合得到的参数，对不同分组下的患者均有较好的预测结果。

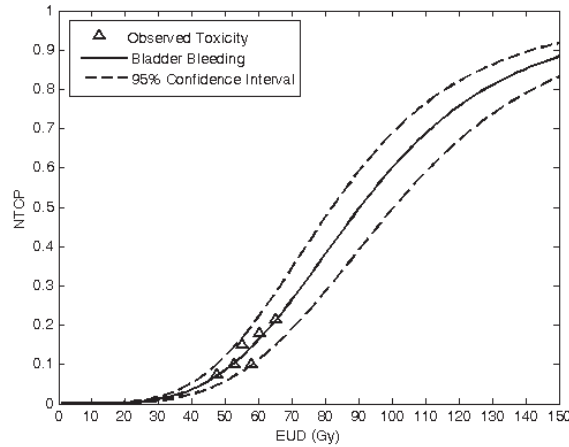
对于上述两组并发症，我们也勾画了 EUD 与 NTCP 的对应关系曲线，如图 2.11 所示



(a)



(b)

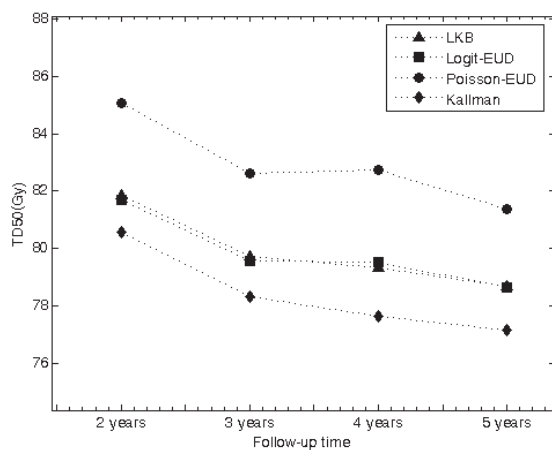


(c)

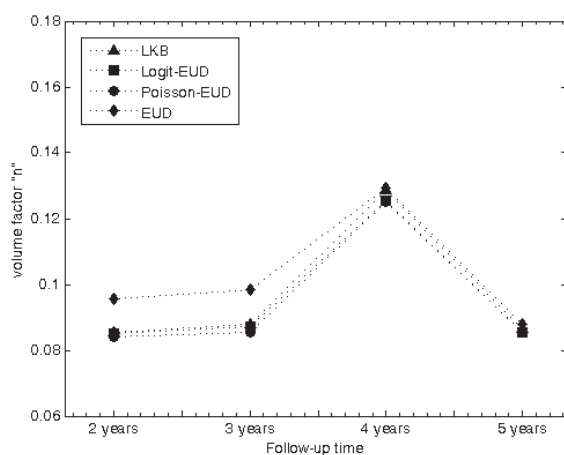
图 2.11 Poisson-EUD 模型描绘的 EUD 与 NTCP 变化关系。(a) 膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症（实线）和出血并发症（虚线）的 NTCP 与 EUD 对应关系；(b) 和 (c) 分别描述了预测的 NTCP-EUD 关系曲线（实线）与观察得到并发症发病率的实际对应关系（散点）；虚线为 95%置信区间

我们仍然以 5 年随访时间点上膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症和膀胱出血两组并发症为研究对象，在拟合得到的模型参数的基础上，勾画 EUD 与 NTCP 的对应关系，其中膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的曲线使用 Poisson-EUD 模型参数 $TD_{50}(1)=81.38\text{Gy}$, $n=0.09$ 和 $\gamma=1.82$ ，膀胱出血并发症的曲线使用 Poisson-EUD 模型参数 $TD_{50}(1)=95.27\text{Gy}$, $n=0.51$ 和 $\gamma=0.91$ 。如图 2.11 (a) 所示，两组并发症的曲线出现了交叉，当 EUD 剂量小于 70Gy 时，发生膀胱出血并发症的概率大于膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的概率。与前文相同，我们着重观察了引起 5%和 50%并发症所对应的剂量值，从图 2.5 (a) 可知，膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的概率在 5%和 50%时所对应的 EUD 值分别为 57Gy 和 81Gy，膀胱出现出血并发症的概率在 5%和 50%时所对应的 EUD 值分别为 43Gy 和 90Gy。图 2.11 (b) 和 (c) 将 (a) 中的两条曲线分别描绘单独分析，虚线为参数 $TD_{50}(1)$ 的 95%置信区间。图 (b) 和 (c) 中将对应组患者分为六组，采用该并发症组拟合得到的 EUD 模型参数‘ n ’来计算每例患者的 EUD 值，再通过描绘散点的形式，体现每组患者的平均 EUD 和观察得到的该组患者并发症发病率的对应关系，可见观察得到的六组患者 EUD 与并发症发病率的对应关系均分布在曲线 95%置信区间范围内，这一结果再次证明了模型参数拟合结果的有效性和为模型预测能力带来的可靠性。

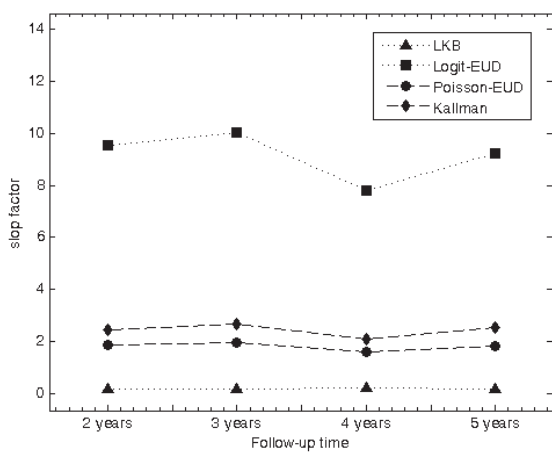
我们通过勾画点散图，描述了 LKB、Logit-EUD、Poisson-EUD、Källman 和 EUD 模型的模型参数在 2 年、3 年、4 年、5 年随访时间点上预测膀胱大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的模型参数值，从而体现出每个参数随时间的变化趋势。其中，Källman 模型的参数‘ s ’与其他三种 NTCP 模型和 EUD 模型的参数‘ n ’有着不同的数量级，因此不放在一起进行比较，结果如图 2.12 所示



(a)



(b)



(c)

图 2.12 LKB、Logit-EUD、Poisson-EUD、Kallman 和 EUD 模型中参数 (a) TD_{50} 、(b) n/s 和 (c) $m/k/\gamma$ 在 2 年、3 年、4 年、5 年随访时间点上预测膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的模型参数变化趋势

通过拟合 EUD 模型的全局参数‘n’，找到了针对两组膀胱并发症所对应的 EUD 阈值 $TEUD$ ，对于膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症， $TEUD$ 值

为 54.00Gy ($p < 0.01$), 对于膀胱出血并发症, TEUD 值为 60.00Gy ($p < 0.01$)。图 2.13 显示了按照这两个 EUD 阈值对患者进行分组后, 并发症表现高危组和并发症表现低危组的生存率随时间变化的 Kaplan-Meier 曲线。

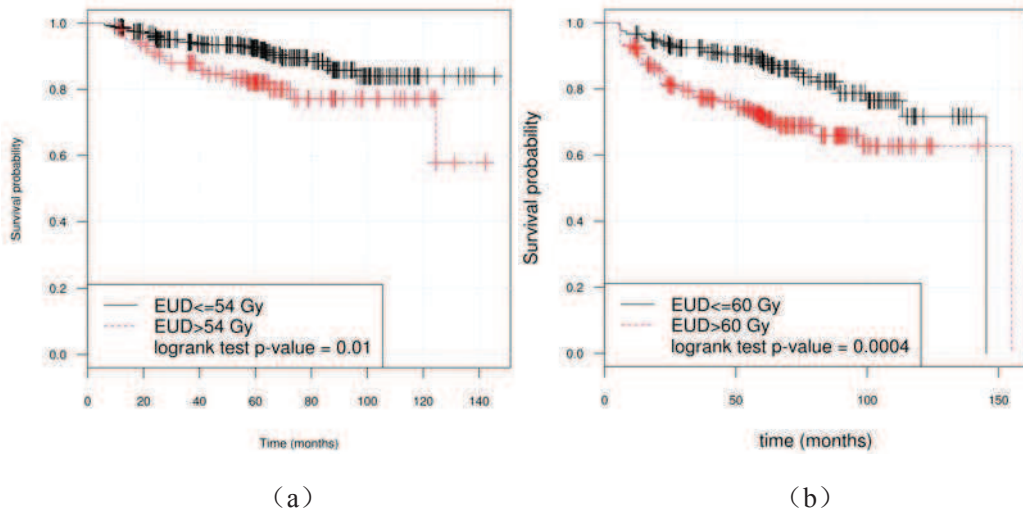


图 2.13 对于膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症 (a) 和出血 (b) 两组并发症, 分别依据各自的 EUD 阈值 (a) 54.00Gy 和 (b) 60.00Gy 将患者分为并发症出现高危组和低危组, 观察两组患者生存率随时间变化的 Kaplan-Meier 曲线

2.5.9.3 模型预测能力对比

通过表 2.9 和表 2.10 中一元回归相关性分析的结果, 可以看出 LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman 和 Parallel 六种 NTCP 模型, 其计算得到的 NTCP 值均与出现放疗并发症的观察结果有显著相关性。从优化得到的目标函数 (似然函数) 值和显著性 (p 值) 上来对比, 六种 NTCP 模型无显著差别, 因此, 按照 2.5.6 节讨论的模型对比方法, 为这六种 NTCP 模型分别勾画 ROC 曲线, 结果如图 2.14 所示

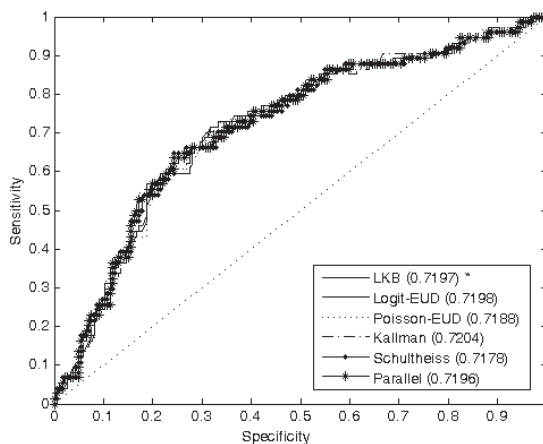


图 2.14 LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman 和 Parallel 模型在 5 年随访时间点预测膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的 Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲线 *曲线与坐标轴围成曲线下方的面积

如图所示, LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman 和 Parallel

模型勾画的 ROC 曲线与坐标轴围成的下方面积分别为 0.7197、0.7198、0.7178、0.7188、0.7204 和 0.7196，据此，我们认为，LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman 和 Parallel 模型在预测膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症时表现出了相似的能力。同样，在预测其他随访时间下的膀胱出血并发症时，各模型也表现出了相似的预测能力。

2.5.9.4 多元回归分析

对于膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症和直肠出血两组并发症，将一元回归分析得到的与其密切相关的诸多因子，处方剂量（总剂量）、最大剂量（Dmax）、IMRT、V3-V7、V34-V81、以拟合得到的参数值计算的 NTCP 和 EUD 值，进行多元回归分析，结果显示，对于上述两组并发症，多元回归分析给出的显著预测因子结果相同：NTCP 值和 EUD 具有比处方剂量（总剂量）、最大剂量（Dmax）和 IMRT 更高的显著性，而诸多剂量-体积因子中，没有一个剂量-体积因子在多元回归分析中胜出。

2.5.10 讨论

2.5.10.1 预测能力对照及参数拟合的必要性

前期工作完成了在前列腺放疗引起的直肠和膀胱晚期损伤对应的各 NTCP 模型参数，从实验结果及其分析过程可见，拟合结果很好地预测了患者群体出现并发症的概率，并且在一元回归分析和多元回归分析中，NTCP 和 EUD 两个生物学因子都与患者并发症的出现有着显著相关性，这一相关性的强度甚至高于传统意义上的诸多剂量-体积因子，为临床医生和物理师设计、选择最优的治疗方案，提供了新的、准确的评价标准。

自Burman [1]于 1991 年拟合了诸多器官的NTCP模型参数值后，近年来也有大量文献报道了对前列腺放疗引起的直肠损伤的相关研究，给出了不同的NTCP参数模型，而对于膀胱损伤的相关研究尚未见报道。如果临床医生选择使用NTCP模型作为计划优化或治疗方案选择的评价标准，那么是否可以随意选择参考文献中给出的模型参数直接用来计算患者群体NTCP值，还是必须基于其患者群体数据开展实验，自行拟合参数模型来投入使用？文献中给出的参数是否有普适性？另外，模型参数的变化究竟会引起NTCP预测结果多大的变动？为了回答这些问题，我们设计了这样一组实验，以 5 年随访时间点上患者出现大于等于 LENT/SOMA二级直肠损伤的患者数据为例，分别利用本研究拟合得到的该组并发症对应的LKB模型参数和Burman[1]、Rancati[29]、Peeters[31]、Soehn[34]、Tucker[46]给出的模型参数，计算该组每一例患者NTCP值，并将此NTCP值与观察得到的患者出现并发症的随访情况进行相关性分析（univariate analysis）观察

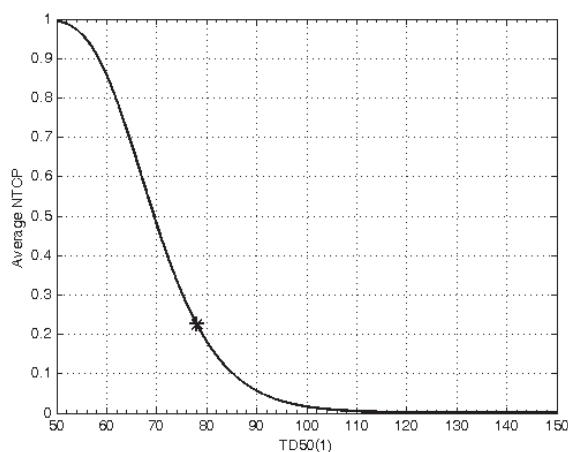
不同的模型参数是否会给预测结果带来显著影响。结果如表 2.11 所示：

表 2.11 对比本文与其他五组研究结果对直肠晚期并发症的预测能力

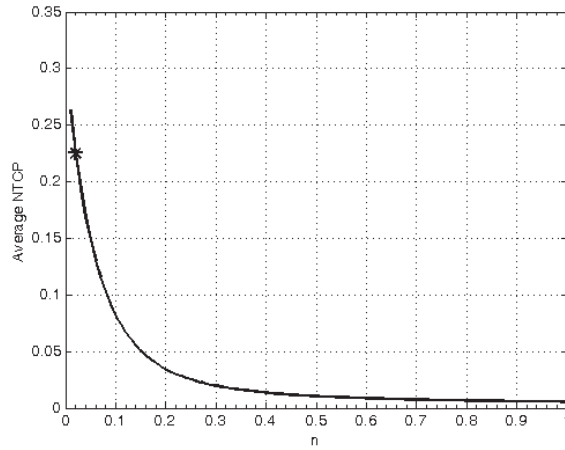
	模型参数 (LKB 模型)	预测结果% (平均 NTCP \pm 标准差)	相关性 (p 值)
本文	TD=78.06, n=0.02, m=0.14	22.54 \pm 7.45	0.007
Burman ^[1]	TD=80.00, n=0.12, m=0.15	6.29 \pm 2.95	0.050
Rancati ^[29]	TD=81.90, n=0.24, m=0.19	5.12 \pm 2.39	0.091
Peeters ^[31]	TD=80.70, n=0.13, m=0.14	4.19 \pm 2.34	0.070
Soehn ^[34]	TD=78.40, n=0.08, m=0.11	5.31 \pm 3.32	0.040
Tucker ^[46]	TD=78.00, n=0.08, m=0.14	10.36 \pm 4.33	0.022

在五年随访时间点上，直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的随访结果为随访到 257 例患者，其中 58 例患者出现并发症，并发症发病率为 22.57%。从表 2.11 给出的实验结果看，通过本文拟合得到的模型参数计算每例患者的 NTCP 值并求均值，结果为 22.54%，很好地预测了本组患者出现并发症的情况。将每例患者的 NTCP 值与随访结果进行一元回归分析， $p=0.007$ ，证明计算得到的 NTCP 预测结果与实际发病情况密切相关。其他五组中，Burman、Soehn 和 Tucker 给出的三组参数计算得到的 NTCP 值，与并发症观察结果也有显著的相关性，但其对并发症概率的预测值分别为 6.29%、5.31%和 10.36%，与随访观察到的实际发病率 22.57%有较大的偏差，不能用于预测并发症的出现。

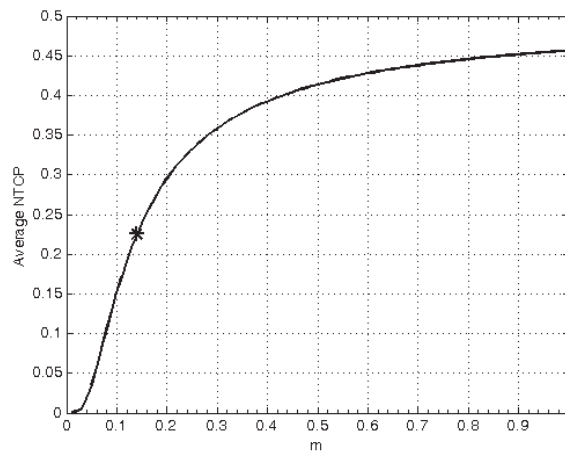
那么，如果 NTCP 模型参数以拟合结果参数值为中心出现细微的变化时，会对 NTCP 预测结果产生多大的影响？我们仍然以 5 年随访时间点上患者直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症为例，拟合得到的 LKB 模型参数为 $TD=78.06$, $n=0.02$, $m=0.14$ ，我们设计实验，依次分别固定两个参数值，使另一个参数值为变量，考察对该组患者 NTCP 预测值的变化情况，结果如图 2.15 所示：



(a)



(b)



(c)

图 2.15 用来预测 5 年随访时间点患者出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的 LKB 模型参数变化对 NTCP 预测值影响

图中*点所在位置的横坐标是本文拟合得到的相应参数值，纵坐标即本文对该组并发症的预测结果

图 2.15 中的三个图分别显示了 $TD_{50}(l)$ 、 n 和 m 三个参数在预测 5 年随访时间点患者出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症时，参数变化对该组患者平均 NTCP 值的影响，图中黑色*标记的位置，其横坐标是本文拟合得到的相应参数值，纵坐标即本文对该组并发症的预测结果。当参数 $TD_{50}(l)$ 、 n 和 m 分别取在拟合结果取值点时，该组患者的平均 NTCP 值变化斜率均较大，其中参数‘ n ’的变化斜率最大，当 n 值增加 0.01 时，平均 NTCP 值约降低 1.3%，参数‘ $TD_{50}(l)$ ’的斜率相对较小，当其增加 1Gy 时，平均 NTCP 值将增加 1.5%。

上述实验结论很好地体现了 NTCP 模型参数拟合的必要性，因此我们建议，有条件的课题研究人员在利用 NTCP 进行方案优化或并发症概率预测时，首先回顾分析前期工作积累的患者数据，获取专属其研究中心的适用于其患者特点的模型参数，以便达到更好的预测效果。

2.5.10.2 直肠和膀胱正常组织勾画

作为空腔组织，直肠和膀胱的内容物所受到的照射剂量不应该与放疗并发症的出现有任何关系。德克萨斯大学M.D. Anderson肿瘤中心对2年随访点上直肠出血并发症的参数拟合结果显示^[47]，尽管差异不大，但是基于直肠壁的剂量-体积直方图进行的参数拟合确实一直以来优于基于整个直肠组织（包括内容物）的剂量-体积直方图进行的参数拟合结果。Harsolia等^[48]针对膀胱组织，也给出了类似的结论，Harsolia相信，对于初始膀胱壁体积的分析反映了真正的生物学危及器官结构，相对于分析整个膀胱体积而言，在研究盆腔慢性并发症上其结果更为准确。

鉴于此，本研究对直肠和膀胱组织的剂量学评估，都是基于直肠壁和膀胱壁体积。本章2.5.3.2节介绍了生成直肠和膀胱壁组织结构的方法，在此基础上可以直接从DVH图获取直肠壁和膀胱壁的剂量-体积信息。由于本课题由多中心协作完成，患者来自法国不同的放疗中心，因此，各中心使用的放疗计划系统(TPS)有较大差别，个别TPS软件无法实现对空腔结构壁组织的自动生成，因此需要分别勾画和评估空腔组织的内壁和外壁，分别获取内壁和外壁的DVH曲线和空腔组织内、外轮廓的绝对体积，以此计算出空腔壁的DVH曲线。

2.5.10.3 并发症评价标准产生的影响

本文第一章1.2.2节，介绍了LENT/SOMA、RTOG/EORTC、CTCAE等不同的并发症评价标准，对于肿瘤放射治疗引起的晚期放疗并发症，主要参考前两者，而几乎所有相关文献在拟合正常组织并发症概率模型参数时，均选择RTOG/EORTC标准对患者出现的并发症症状进行分级。

Fiorino等^[49]总结了多篇文献，认为近些年针对直肠中度和重度出血症状开展的NTCP模型参数拟合工作中，对于体积效应因子‘ n ’，诸多研究给出的拟合结果均介于0.06和0.13之间^[29-31, 34]。

Sohn等^[34]拟合了慢性直肠出血大于等于二级症状，使用了Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 3.0版的评价标准；Rancati等^[29]使用了一种改进的RTOG标准^[50]，其中包括了LENT/SOMA标准的“主观subjective”部分，以此来区别一级和二级晚期直肠出血；Tucker等^[30]在Fox Chase肿瘤中心^[51]使用了一种基于RTOG标准修改后的评价指标，命名为Late Effects Normal Tissue Task Force^[52]；Petters等^[31]用RTOG评分标准评价直肠急性并发症的时候，将3年随访时间上出现直肠出血、高频率排便和大便失禁症状考虑在内。

无论采用哪种并发症评价标准，上述研究结果皆提示直肠作为一种串型器官，其放疗并发症对高剂量区更为敏感。本文拟合得到的参数‘ n ’比0.06还要小

一点, 因此我们猜测, 可能是由于本文采用了 LENT/SOMA 这一并发症分级标准, 与上述诸文献皆不相同, 而并发症分级标准的不同, 可能导致同一患者在某一随访时间下出现并发症的评估结果出现不同, 进而影响整个患者群体并发症的发病率, 最终影响模型参数拟合的结果。

为了对这一观点进行测试, 我们在所有入组前列腺癌患者中, 挑选了来自法国雷恩 Centre Eugène-Marquis 肿瘤中心的 188 例患者数据, 对这些患者在 2 年随访时间下出现的直肠晚期并发症, 分别用 RTOG/EORTC 和 LENT/SOMA 两种不同的评价标准进行评估, 并在不同的并发症评级结果的基础上, 分别拟合 LKB 模型参数。结果表明, 使用 RTOG/EORTC 标准时, 模型参数‘ n ’的拟合结果为 0.19, 而使用 LENT/SOMA 标准时, 模型参数‘ n ’的拟合结果变成了 0.018。我们发现, 当并发症评价指标由 RTOG/EORTC 变成 LENT/SOMA 时, 188 例患者中的 16 例患者 (8.5%) 的并发症评价结果受到了影响, 其中 11 例患者的并发症评估结果由“未出现大于等于二级并发症”变为“出现大于等于二级并发症” (0 \rightarrow 1); 5 例患者的并发症评估结果由“出现大于等于二级并发症”变为“未出现大于等于二级并发症” (1 \rightarrow 0)。由此可见, 不同的并发症评价标准, 确实影响着对患者群体并发症发病率的评估, 继而影响了模型参数的拟合结果。

Hoeller等^[53]对比了RTOG/EORTC和LENT/SOMA在评估放疗引起的皮肤损伤分级中的结果, 实验结果表明两种标准在评价同一患者的相同症状时可能给出不同的分级结果, 结论认为与RTOG/EORTC标准相比, LENT/SOMA是一种更好的晚期放疗毒性评价标准, 它对RTOG/EORTC标准做出了更新; Anacak等^[54]对比了RTOG/EORTC和LENT/SOMA在评估宫颈癌和子宫内膜癌放疗中直肠和膀胱出现并发症的毒性分级结果, 结论认为LENT/SOMA标准是晚期毒性反应评级标准下一步的发展方向 (future step), 当然也需要多中心合作研究对其准确性予以改进。

2.5.10.4 参数随随访时间变化的趋势

在拟合某正常组织并发症概率模型参数的过程中, 需要两类输入数据, 一方面需要入组患者某正常组织受到照射剂量的剂量-体积信息, 另一方面需要一定时间点上该正常组织出现并发症的随访结果。前者是一组固定量, 也就是说, 随着治疗的结束, 正常组织受到的辐射剂量也就固定了下来, 不会随着时间的推移产生任何变化, 而后者, 即并发症表现情况, 会随着时间的推移而出现较大差异。对于急性放射并发症, 通常认为发生在放疗实施治疗的过程中直至放疗结束后的 3 个月, 而前列腺癌放疗过程中产生的直肠和膀胱损伤, 多数表现为晚期损伤, 即从放疗结束后的 3 个月直至后续的 5 年时间内, 都有可能出现并发症症状。因此, 在放疗结束后, 随着时间的推移, 患者群体中出现放疗并发症的情况是随着

随访时间点的变化而变化的,随访到的患者数量也随着治疗后时间的推移出现变化。比较典型的一种情况是患者在当前随访状态下未出现并发症症状,但随着时间的推移,可能在下一个随访时间点表现出并发症症状,如果不考虑时间的影响因素,会在数据统计中低估患者群体的并发症概率^[55]。因此,在评估并发症发病情况和拟合模型参数时,必须对随访时间点进行说明,而临床医生和放射物理师在使用文献中检索到的模型参数时,也需要对该模型参数描述的并发症发病时间有一个清晰的认识。

前文提到的几篇对前列腺癌放疗引起直肠晚期损伤 NTCP 模型参数的研究,都是给出一个固定的随访时间点,在此时间点上评估入组患者的并发症表现情况,尚未检索到有研究讨论不同的随访时间点对参数拟合结果的影响。课题组对入组患者进行了长达 5 年的随访,并且在治疗结束后的 2 年、3 年、4 年和 5 年时间点上均评估了患者的并发症情况,因此,我们有条件在不同的随访时间下拟合模型参数,来观察参数变化趋势。

另外,上述六种 NTCP 模型中, LKB、Logit-EUD、Poisson-EUD 和 EUD 模型虽然有着不同的数学表达形式,但它们都可以表达成用 EUD 方法简化 DVH 的形式,因此这三个模型中的模型参数具有相同的数学和生物学意义,可以并列比较。

因此,如图 2.6 和图 2.12 所示,分别就直肠和膀胱在不同随访时间点上出现的并发症,描绘了 LKB、Logit-EUD、Poisson-EUD 和 EUD 模型共有的 $TD_{50}(I)$ 、体积效应因子 (n/s)、斜率因子 ($m/k/\gamma$) 随时间的变化趋势。图 2.6 (a) 和图 2.12 (a) 显示了参数 $TD_{50}(I)$ 在早期出现并发症的患者群体当中更高,随着随访时间的推移,拟合得到的该值逐渐变小,也就是说,较高的照射剂量会使直肠并发症较早地表现出来,印证了直肠是一种早反应组织。

Tucker等^[55]提出了一种混合的Lyman模型 (mixture Lyman model),在原有 LKB模型三个参数的基础上,增加了两个参数 μ 和 σ ,用来描述出现并发症的时间因素,以此避免随访时间短而出现上文描述的假阴性情况。Tucker用lognormal分布来对随访时间进行建模,参数 μ 和 σ 的概率密度函数为

$$f(\tau) = \frac{1}{\sigma\tau\sqrt{2\pi}} \cdot e^{-(\ln\tau-\mu)^2/2\sigma^2} \quad (2.25)$$

对于患者 i , 如果该患者在随访时间 τ 出现并发症, 则其对似然函数的贡献为 $NTCP_i \cdot f(\tau)$, 相反, 如果该患者在随访时间 τ 未出现并发症, 则其对似然函数的贡献为 $1 - NTCP_i \cdot F(\tau)$, 其中 $F(\tau)$ 是对 $f(\tau)$ 的相应的累积分布函数 (the

cumulative distribution function)。

2.5.10.5 直肠的剂量-体积效应

从一元和多元回归分析结果来看,剂量-体积因子都是与放疗并发症的出现有密切相关性的,而直肠出血(bleeding)并发症又是最常见的并发症之一,因此,我们有必要结合前期研究结果,对直肠的剂量-体积效应进行讨论。

作为最为常见的直肠放疗并发症症状,其发病人数多,对患者生存质量影响大,引起了诸多研究人员的关注,可以在多篇文献中找到对这一问题的讨论。由于可获取的临床数据量大,对并发症的描述标准有一个统一的认识和遵循,并且对直肠“串型器官”的特点有一定的共识,因此诸多研究的结果也有较好的一致性。由此带来的益处,是在IMRT的优化过程中,对直肠剂量-体积优化约束条件的严格限制,有效控制了直肠出血这一并发症的发生^[24, 56-58]。相关文献在统计研究和工作经验的基础上,提供了大量剂量-体积约束条件,将直肠出血症状降低到临床可以接受的水平($<5-10\%$)^[31, 59-63]。诸多研究在治疗前列腺癌方面达成高度一致,认为处方剂量在 70Gy和 80Gy,认可的约束剂量既包括高剂量区域(65-78Gy),也包括中间剂量区域(40-60Gy)。特别是 $V_{70}<25\%$ 和 $V_{75}<5\%$,被广泛推荐作为晚期直肠出血低发病率的约束条件^[31, 34, 60-62, 64-67]。现将针对直肠出血并发症推荐并被广为认可的几组剂量-体积因子列举于表 2.12:

表 2.12 文献中推荐的几组针对直肠晚期出血并发症的剂量-体积约束条件

文献	入组患者	处方剂量	剂量-体积约束条件	备注
Jackson ^[59]	171	70.2 或 75.6 Gy	RTOG Grade ≥ 2 : $V_{40} < 60\%$ $V_{77} < 14\%$ (对处方剂量为 75.6Gy 的患者)	
Fiorino ^[60]	229	70–76 Gy	修改后的 RTOG Grade ≥ 2 : $V_{50} < 60\%$ $V_{60} < 50\%$	包括非适形放疗患者;排除直肠体积大于 100cc 患者
Fiorino ^[61]	245	70–78 Gy	修改后的 RTOG Grade ≥ 2 : $V_{50} < 60\%$ $V_{60} < 45\%$	V_{70} 对 Grade3 出血症状有更强的预测相关性
Vargas ^[62]	331	70.2–79.2 Gy	CTCAE v2.0 Grade ≥ 2 : $V_{70} < 25\%$	慢性直肠并发症, V_{50} 也同样与多数出血症状相关(无推荐约束)
Peeters ^[31]	641	68 或 78 Gy	出血, 需要激光器/输血: $V_{65} < 30\%$	V_{55} – V_{65} , 特别是 V_{65} 最具有预测相关性, 独立于腹/盆腔手术
Fiorino ^[64]	506	70–78 Gy	LENT/SOMA Grade ≥ 2 : $V_{50} < 55\%$	前瞻性研究;对于前期接受过腹/盆腔手术的独立预测因子为 V_{70}

			$V_{60} < 40\%$ $V_{70} < 25\%$ $V_{75} < 5\%$	$< 15\%$; V_{75} 为 Grade3 出血并发症最佳预测因子
Fellin ^[63]	718	70–80 Gy	LENT/SOMA Grade ≥ 2 : $V_{75} < 5\%$	前瞻性研究; 对于前期接受过腹/盆腔手术的独立预测因子为 $V_{70} < 15\%$, 同时也是 Grade3 出血的最佳预测因子

上述推荐的剂量-体积约束条件, 多着眼于高剂量区域的受照射体积。然而, 也有报道认为较大体积范围的直肠组织受到 40-50Gy 剂量照射可能增加引起直肠出血的概率, 甚至对于处方剂量小于 70Gy 的普通外照射放疗患者也可能发生^[59, 60, 68-70]。尽管如此, 三维适形放疗已经逐渐成为常规使用的放疗技术, 因此这一状况也在逐渐减少。

由此可见, 引起直肠出现放疗并发症的剂量-体积因素中, 以直肠受到高剂量照射区域的相对体积大小为最显著影响区域, 这一点与本文研究得到的结果相呼应。一方面, 一元回归分析中, 处方剂量 (总剂量)、 V_{69} - V_{74} 为显著相关因子, 多元回归分析中, 唯一胜出的一个剂量-体积因子就是 V_{72} , 也提示高剂量区为显著预测因子; 另一方面, 无论哪个随访时间点上, 拟合得到的 NTCP 模型因子中, 体积效应因子 ' n ' 的值都趋近于 0, 表明直肠组织为小体积效应组织, 对应的直肠并发症对小体积范围内的高剂量照射敏感。

2.5.10.6 膀胱的剂量-体积效应

与其他正常组织一样, 膀胱出现放疗并发症与受到照射的剂量-体积参数有着密切的关系, 但与直肠不同的是, 不同的研究结果间还存在着较大的分歧, 对于膀胱的剂量学特性尚不清晰。

多数研究给出的结果, 认为膀胱表现出小体积效应, 对高剂量区敏感, 为串型器官。例如 Cheung 等^[71]认为, 当一个膀胱小体积范围接受了高于 78-80Gy 的剂量, 则这一剂量-体积关系是产生晚期泌尿生殖系统并发症的高危因素。一些研究发现^[57, 58, 72-76], 至少排尿功能障碍的主要机制之一, 取决于一个“小”体积的照射, 例如膀胱的底部不可避免地在前列腺癌放疗中受到较高剂量的照射。与上述研究结论相呼应的是, 本文的研究结果中, 也通过一元回归分析找出了处方剂量 (总剂量) 和最大剂量点剂量与膀胱放疗并发症的显著相关性。

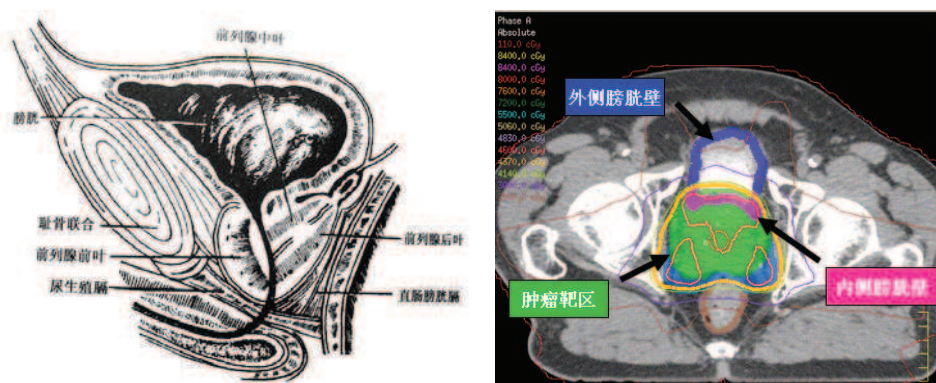
也有一部分研究结果, 认为膀胱表现出大体积效应即并型器官特点。Marks 等^[77]发现膀胱的大部分体积可以接受大约 30-50Gy 的照射, 如果小体积膀胱组织受到了 60-65Gy 剂量的照射, 则出现严重并发症的概率相当低; 当整个膀胱组织受到将近 50-60Gy 剂量照射时, 整个膀胱出现功能障碍的风险开始增加, 这时,

即使膀胱最大剂量点的剂量很低,也可能有严重的放疗并发症出现。Harsolia等^[48]也发现针对膀胱慢性并发症,存在着一组大范围的膀胱壁剂量-体积预测因子,囊括了从 $V_{10} \sim V_{82}$ 的剂量-体积对应点。本文的研究结果中,一元回归分析结果也给出了 V_{3-7} , V_{34-80} 这样一组广泛的剂量-体积相关因子,认为膀胱组织并发症对这样一组较大范围的剂量-体积预测因子具有敏感性,表现出了并型器官特性,处于低剂量区的膀胱组织也应当引起医生和物理师的关注。

从上述两点来看,本研究结果从两方面都找到相似的理论依据,即膀胱既表现出串型器官的特点,对高剂量区域敏感,也表现出并型器官特点,对广泛的低剂量区也敏感。经过检索文献,我们找到了Harsolia等^[48]的研究结果,该文章一方面认为膀胱剂量大于78-80Gy时晚期并发症风险增高,另一方面也找到一组与膀胱慢性并发症相关的剂量-体积因子(V_{10-82})。

回顾两篇经典文献,Emami等^[3]给出耐受重症并发症的剂量-体积因子为:65Gy致并发症概率5%,80Gy致并发症概率50%。而近年权威研究成果QUANTEC^[78]给出的前列腺癌放疗引起膀胱出现大于等于三级晚期并发症的预测剂量-体积因子为 $V_{65} \leq 50\%$, $V_{70} \leq 35\%$, $V_{75} \leq 25\%$, $V_{80} \leq 15\%$ 。

基于上述诸多研究结果,我们猜想,造成膀胱组织同时表现出串、并型结构特点的原因,可能是由于膀胱自身的解剖学特点决定的。如图2.16(a)^[79]所示,在前列腺癌放疗中,膀胱下部与前列腺靶区相邻,因为靶区PTV是在前列腺GTV的基础上向三维方向外扩出一个边界,有一部分膀胱壁甚至会被包绕在PTV里面,如图2.16(b),因此必定有一部分膀胱壁受到高剂量的照射,这一剂量甚至可能高于处方剂量;又由于膀胱的结构决定了一定有一部分膀胱壁远离前列腺靶区,而这一部分体积占膀胱总体积的绝大多数,因此有较大体积的膀胱壁受到的只是低剂量照射。我们猜想,当膀胱并发症与高剂量点存在相关性时,是由于靠近靶区的膀胱壁组织受到了损伤,使膀胱表现出并发症症状;相反,当膀胱并发症与较广泛的低剂量区域相关时,是由于远离靶区的膀胱壁受损,使膀胱表现出并发症症状。



(a)

(b)

图 2.16 前列腺解剖结构和 CT 断层图像

对于预测膀胱并发症的NTCP模型参数拟合工作,经文献检索,除了Burman等^[1]在1991年给出的诸多正常组织NTCP模型参数中包括膀胱($TD=80\text{Gy}$, $n=0.5$, $m=0.11$)之外,尚未有关于膀胱并发症NTCP模型参数拟合工作的相关报道。之所以对这方面工作鲜有报道,我们认为,至少有一部分原因,是因为膀胱充盈程度的变化较大,即使要求患者在每次治疗前一小时去排尿,仍然很难达到在每次实施治疗时有一个好的器官位置重复,由此很难对治疗过程中膀胱的剂量和体积有一个准确的描述^[48, 49, 80-82]。

2.5.10.7 直肠与膀胱并发症的相互预测关系

上文讨论了与直肠和膀胱并发症存在显著相关性的生物学因子、剂量-体积因子、患者特征因子、治疗参数因子等,这些特征的出现都是患者表现并发症的高危预测信号,需要引起临床工作者和放射物理师的关注和警惕。除此之外,本研究的最大特色之一,是同时研究了前列腺癌放疗过程中引起的直肠和膀胱两个危及器官的并发症出现规律,而且在2~5年不同的随访时间都记录了患者表现并发症的情况,因此,我们可以有条件研究直肠和膀胱表现并发症的相关性,考察在同一时间点上,直肠和膀胱并发症是否可以互为预测因子。

我们采用SPSS软件(v16.0)中提供的双变量相关分析工具(Bivariate过程)来评估两组并发症出现情况之间的相关性。相关分析是研究变量之间密切程度的一种常用的统计方法,线性相关研究两个变量之间线性相关的程度。相关系数是描述这种线性关系程度和方向的统计量,常用 r 来表示, r 的取值范围从-1到1之间。如果相关系数大于0,说明二者正相关,即随着变大而变大,变小而变小,变化方向一致,相关系数越接近1,说明高度相关。如果相关系数小于0,说明二者负相关,即随着变大而变小,变小而变大,变化方向相反,若相关系数接近-1,说明低度相关。两个变量之间的相关性是否显著,通过显著性检验(test of significance)给出的 p 值来衡量,认为 $p<0.05$ 则两变量显著相关。实验结果如下表2.13所示:

表 2.13 相同随访时间,直肠和膀胱表现晚期并发症间的相互关系

	并发症类型			
	$\geq\text{Grade}2$		bleeding	
随访时间	相关系数	显著性系数	相关系数	显著性系数
2 年	0.073	0.147	0.029	0.568
3 年	0.200	≤ 0.001	0.046	0.397
4 年	0.217	≤ 0.001	0.104	0.072
5 年	0.228	≤ 0.001	0.179	$\underline{0.005}$

由表 2.13 可见, 在 2 年随访时间点上, 直肠和膀胱在大于等于 LENT/SOMA 二级和出血两组晚期并发症上, 都不存在显著关系; 但在 3 年、4 年、5 年随访时间点上, 直肠和膀胱在大于等于 LENT/SOMA 二级晚期并发症的表现上存在相互关系, 且相关系数逐年增加; 在 3 年和 4 年随访时间点上, 两种组织出现出血并发症也不存在显著相关性, 但相关系数逐年增高, 终于在 5 年随访时间点上表现出显著相关性。总体看, 四组并发症相关性的显著性均较高。

由此, 我们认为, 随着治疗结束后随访时间的延长, 直肠和膀胱表现并发症的相互关系越来越明显, 在随访时间超过 3 年的情况下, 直肠和膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症存在显著相关性, 可互为预测因子。然而, 我们也必须看到, 随着随访时间的延长, 同一随访时间点上能同时随访到直肠和膀胱并发症表现情况的患者例数也越来越少, 2 年 394 例, 3 年 337 例, 4 年 301 例, 5 年 242 例, 因此, 相关性的增强也可能与样本数的减少有关。经文献检索, 未检索到类似研究, 仅检索到一例针对前列腺癌放疗引起直肠和膀胱急性并发症和晚期并发症之间相关性的研究^[83], 结果认为两者均存在显著相关性。总之, 关于直肠和膀胱表现并发症的相互关系, 尚需要更多临床数据的支持和更深入的研究。

2.5.10.8 Parallel模型的预测能力

对于肺、肝和肾这种典型的并型器官而言, 通常用并型功能子单元 (parallel functional subunit, FSU) 理论来描述器官的结构。仅当大量 FSU 被破坏且超过功能储备分布 (functional reserve distribution) 描述的阈值时, 器官才表现出并发症, 否则, 即使器官的某一小体积上受到高剂量照射, 器官功能也不会受到影响^[15]。Jackson 指出^[15], 当组成某器官的 FSU 数量较大时, 整个器官的损伤才更近似于 FSU 的平均损伤, 建立 Parallel 模型所依据的假设条件才能更好地成立。而对于典型串型器官, 相当于仅有一个 FSU 组成, 因此, 我们考虑, 这正是 Parallel 模型不能很好地描述直肠并发症的原因之一。然而, 在研究工作开始前, 我们检索到一篇文献中提到了一个较高的直肠体积效应因子^[29], ' $n=0.24$ ', 是对接受普通外照射放疗的患者进行的参数拟合结果, 而这也是本研究同样尝试用 Parallel 模型描述直肠并发症的原因。

从本文研究结果上来看, 用我们拟合的模型参数计算患者群体 NTCP 值, Parallel 在预测膀胱并发症时略好于其他模型。因此, 除了一组较宽范围的剂量-体积相关因子之外, Parallel 模型良好的预测能力也从侧面证明了膀胱组织具有并型器官的特点。

2.5.10.9 EUD与并发症的关系

EUD是一种等效均匀剂量的计算方法，也是构成LKB、Logit-EUD、Poisson-EUD模型的基础。这三个模型具有相同的模型参数‘ n ’，是用来描述器官体积效应的因子，也是一种DVH曲线的化简方法，因此这一参数在三个模型中有着相同的意义和取值范围。从表 2.5 和表 2.9 的参数拟合结果中，也可以看到LKB、Logit-EUD、Poisson-EUD和EUD模型具有相似的‘ n ’值。EUD模型仅有一个模型参数，是最简单的临床应用数学模型之一，其最大的优势在于，其计算结果不受剂量投射模式的影响。从图 2.5 和图 2.11 可以分别看出，EUD与直肠和膀胱并发症概率预测结果有着‘S’形曲线关系，因此，我们可以考虑在IMRT计划的优化过程中，将EUD作为一个约束目标条件。对于某一例患者的某个危及器官而言，如果我们有了正确的描述该器官的EUD模型参数‘ n ’，则对该约束目标条件的满足，就是对该组织并发症概率的降低，而这一设想也已经被几组研究所报道^[84-86]。在本文的第三章，本研究也将设计实验，验证EUD作为优化约束目标函数参与到IMRT计划制定过程中，为降低正常组织并发症的出现起到积极的作用。

本研究针对放疗引起直肠或膀胱出现大于等于 LENT /SOMA 二级并发症和出血两种并发症，分别拟合了全局 EUD 参数‘ n ’，继而通过 Cox 分析获得 EUD 阈值 T_{EUD} ，通过这一阈值可以判断某一例患者属于并发症高风险组还是低风险组。其中，对直肠并发症， T_{EUD} 分别为 70Gy (\geq Grade2) 和 71.5Gy (bleeding)，这两个阈值都恰好被包含在直肠损伤一元回归分析给出的剂量-体积因子 (V_{70-74} 和 V_{69-74}) 范围内。同样的情况也出现在膀胱并发症组， T_{EUD} 分别为 54Gy 和 60Gy，也被包括在一元回归分析剂量-体积因子 (V_{3-7} , V_{34-80} 和 V_{39} , V_{40-81}) 范围内。由此可见，用 EUD 阈值作为并发症风险预测因子，一方面是一种可行且方便的方法，不需要考虑复杂的 NTCP 模型和较多的模型参数，不需要调用复杂的优化算法，只需要用一元回归分析对唯一的模型参数‘ n ’去寻找 EUD 和并发症之间体现最密切相关的最小 p 值；另一方面，得到的 EUD 阈值具有显著的并发症预测能力，可以简单地将 EUD 设为优化约束条件应用于像 Pinnacle TPS 这种生物优化功能的计划系统中，为 IMRT 患者带来益处。

2.5.10.10 模型参数对患者群体的特异性

无论针对直肠损伤还是膀胱损伤，处方剂量（总剂量）都表现为一个与并发症强相关的预测因子，因此我们猜想对于处方剂量分别为 70Gy 和 80Gy 的两组不同患者分别拟合模型参数，是否会有较大差别？

就此，我们设计实验，将 5 年随访时间点上直肠出现并发症的患者，按照接受治疗的处方剂量不同，分为处方剂量 70Gy 组和处方剂量 80Gy 组，对每一组

患者的两组直肠并发症 (\geq Grade2 和 bleeding) 分别拟合 LKB 模型参数, 实验条件和结果如表 2.14 所示:

表 2.14 不同处方剂量的患者出现直肠并发症的模型参数对比

	并发症类型	处方剂量	随访结果 (toxicity/patients)	LKB 模型参数拟合结果
直肠并发症	\geq Grade2	70Gy	17/124	TD=99.99, n=0.01, m=0.29
		80Gy	41/131	TD=67.67, n=1.00, m=0.57
	Bleeding	70Gy	24/124	TD=90.39, n=1.00, m=0.56
		80Gy	51/131	TD=67.15, n=0.17, m=0.40

由表中可见, 共有 257 例患者入组, 其中 124 例处方剂量 70Gy, 131 例处方剂量 80Gy。从表中第四列“随访结果”可以显见, 处方剂量达到 80Gy 的患者, 治疗后出现两种并发症的概率都远高于处方剂量 70Gy 的患者组, 由此也印证了“处方剂量 (总剂量) 为并发症显著预测因子”的分析结果。经过模型参数拟合, 上述四组 LKB 参数中, 仅有第四组“80Gy 处方剂量致直肠出血”的拟合结果有意义, 其它三组中均有一个参数在优化过程中落入了搜索边界, 没能拟合得到有意义的模型参数。从这四组参与到参数拟合的患者数目来看, 分别为处方剂量 70Gy 的 124 例, 处方剂量 80Gy 的 131 例。在患者数不是特别少的情况下, 仍然于大多数情况无法找到有意义的模型参数, 我们猜想其原因是: 以不同的处方剂量划分患者群体, 仅关注了患者受到的不同照射总剂量, 忽略了获得这一照射剂量的过程中存在的区别, 使同一组中的患者差异较大, 难以找到一组合理的 NTCP 模型参数值对这一组患者特点进行统一描述。比如, 同样接受 80Gy 处方剂量照射的患者中, 可能来自不同的治疗中心, 接受了不同的放疗技术等。

因此, 我们考虑, 将实验方案作出调整, 对 5 年随访时间点上出现直肠并发症的患者, 按照接受放射治疗所在的治疗中心 (医院) 不同, 分为 Centre Eugène-Marquis (CEM) 组, Institut de cancérologie Gustave Roussy (IGR) 组和 Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG) 组, 对每组患者分别进行 LKB 模型参数的拟合, 观察拟合结果, 如表 2.15 所示:

表 2.15 来自不同治疗中心 (医院) 的患者出现直肠并发症的模型参数对比

并发症类型	治疗组	随访结果 (toxicity/patients)	LKB 模型参数拟合结果
\geq Grade2	CEM	28/95	TD=87.60, n=1.00, m=0.79
	IGR	11/83	TD=66.01, n=0.58, m=0.21
	GETUG	19/79	TD=77.61, n=0.02, m=0.17
Bleeding	CEM	36/95	TD=68.31, n=0.12, m=0.24
	IGR	17/83	TD=66.40, n=0.08, m=0.06
	GETUG	23/79	TD=76.71, n=0.01, m=0.14

表 2.15 中给出了六组参数的拟合结果，每组患者的入组数量均不足 100，少于表 2.14 中按照不同处方剂量分组后每组的患者数量，然而即便如此，六组参数中仅有第一组出现了优化结果落入搜索区域边缘的情况，其他五组均能成功地获得有意义的参数组合。

从表 2.14 也可以看出，即使是面对同样的放疗并发症，如果入组患者来自不同治疗中心，拟合出的模型参数也有较大的差别。然而，正如在本章 2.5.2 和 2.5.3 两节中说述，本研究所有四百余例患者，均来自上述三个治疗中心，而且患者的一般情况、治疗过程和随访过程都遵循相同的协议，在理论上讲各中心患者的情况不应该有很显著的差别，表 2.15 给出的拟合结果之所以差异较大，我们考虑可能是由于每组患者数量较少（不足 100 例），在此基础上拟合得到的参数不能完全反应该治疗中心患者的总体特征，也正因如此，表 2.14 和表 2.15 的拟合结果仅针对本实验的设计，不能用来投入到临床应用。在后续研究或者其他医务工作和科研人员引用本研究或其他相关研究的模型参数时，不能盲目拿来使用，在有条件的情况下，最好的方法是对其自身医院或研究中心的患者数据进行回顾性总结分析，拟合出有针对性、更能体现其自身特点的模型参数，用这样的模型参数得到的并发症风险预测结果也具有更高的准确性和可靠性；如果需要借鉴其他文献的研究结果，则需要对其研究对象和研究基础有充分的了解，明确文献中所拟合得到的模型参数体现的是何种患者群体的并发症特点，这其中包括的因素，也就是上文中反复强调的与放疗并发症有密切关系的诸多因素，如处方剂量、放疗技术、并发症评估标准和随访时间等等。

2.5.10.11 样本数量对参数拟合的影响

如上文 2.5.10.9 所述，如果入组患者较少的情况下，很可能无法拟合得到 NTCP 模型参数，特别是当入组患者之间的“均匀性”较差时，患者之间存在的差异可以更显著地影响到模型参数的获取，也就是说无法对这样一组患者寻找到合适的描述其特点的模型参数。在这种情况下，特别是多中心合作的研究，如果很难保证患者间关键因素的统一时，一个好的解决办法就是增加入组患者数，用大样本数量将患者间存在的共性放大，使 NTCP 模型参数可以更好地描述这一组患者的共有特点。

那么，多大的样本数量才可以对获得模型参数有一个基本的保证？针对这一问题，我们设计实验，选取 5 年随访时间点上患者直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的 257 例随访数据，分别使用 LKB、Poisson-EUD 和 Källman 三种 NTCP 模型对不同样本数量组进行模型参数的反复拟合。具体方法如下：

第一步，在 257 例患者中随机选取 50 例患者作为拟合模型参数的样本基数；

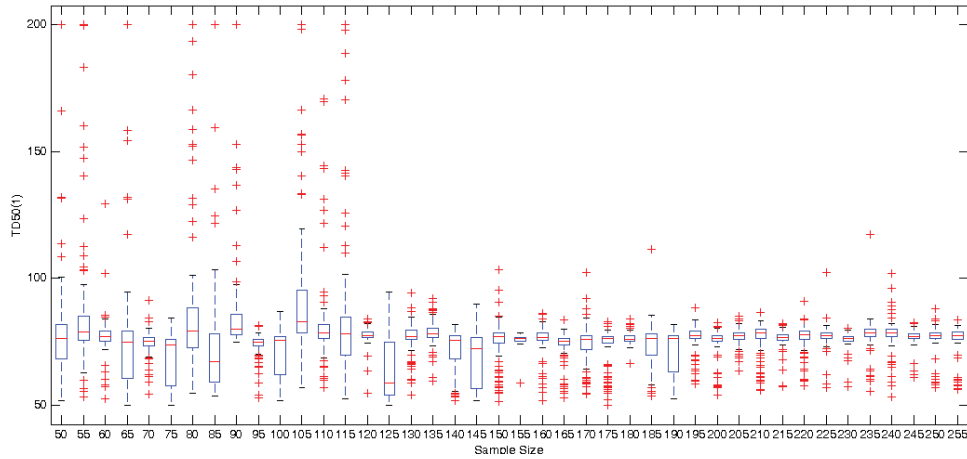
第二步，用第一步随机选取的患者数据，用遗传算法分别拟合 LKB、Poisson-EUD 和 Källman 三种 NTCP 模型参数并记录优化变量结果（参数值）和目标函数值；

第三步，将第一步和第二步重复执行 50 遍，以平复随机选取患者可能产生的模型参数不稳定；

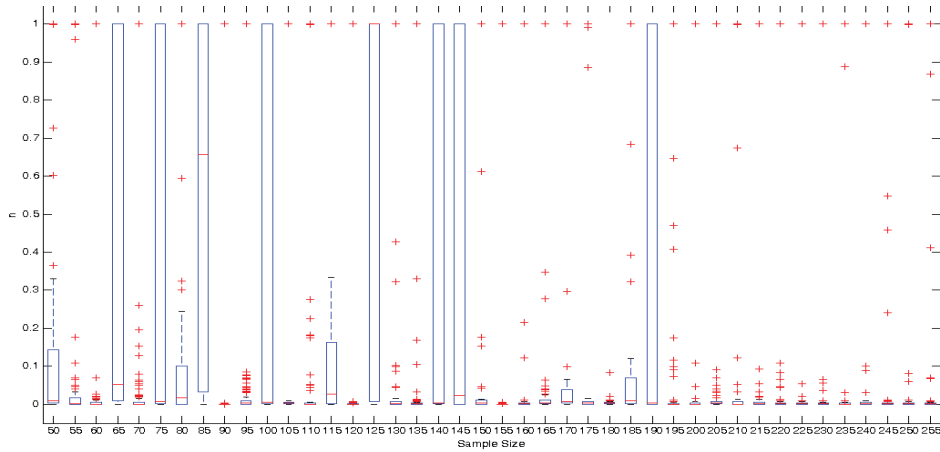
第四步，重复第一至第三步，每重复一次，随机选取的患者数（样本数量）递增 5 例，即在 55 例、60 例、65 例.....255 例患者数据基础上重复第一步至第三步；

第五步，记录在不同样本数量获得的 50 组模型参数中，每个模型参数的拟合结果，勾画模型参数值随样本数量增加的盒须图（box-whisker plot）来反应在相同样本参数和随样本参数变化情况下，模型参数的分布情况。

我们以 LKB 模型的实验结果为例，三个模型参数和似然函数值（目标函数值）的变化曲线如图 2.16 所示：



(a)



(b)

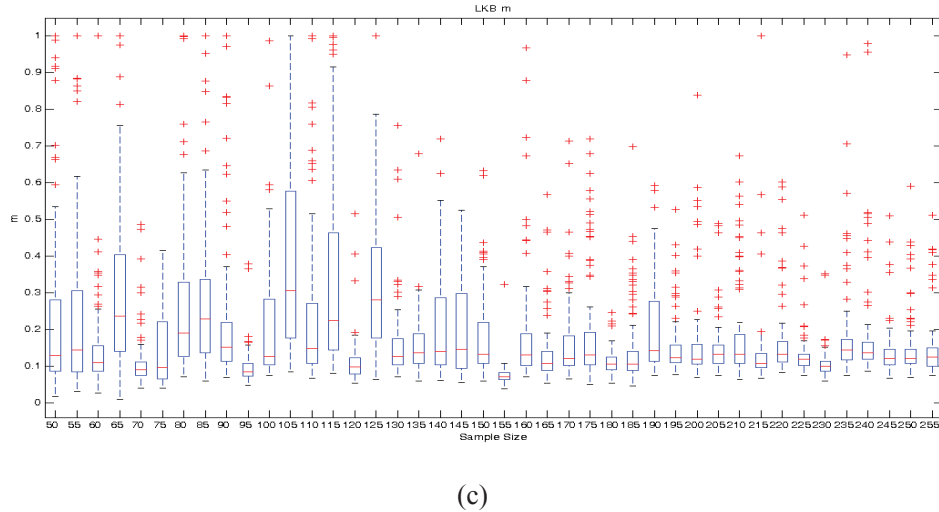


图 2.16 LKB 模型参数随样本数量变化趋势盒须图 (a) $TD_{50}(1)$, (b) n , (c) m

盒须图是一种描述数据分布情况的统计绘图方式，图中横坐标代表样本数量，针对每一组样本，重复 50 次得到 50 个参数值，用盒须的形式显示 50 个样本的分布情况，每一个盒须包括六个数据节点：上边缘、上四分位数、中位数、下四分位数、下边缘和异常值，如图 2.17 所示

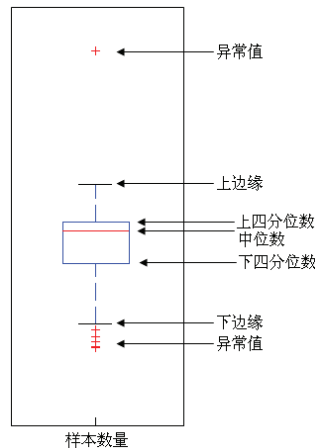


图 2.17 盒须图结构示例

由图 2.16 可以看出，当样本数量较小时，拟合的得到的参数结果分布跨度大，出现的异常值多，随着样本数量的递增，大约在样本数量大于 150 的区间内，参数结果的分布跨度开始出现收敛，在样本数量为 195 例时，分布跨度变小，参数值趋于稳定。

因此，我们认为，在本研究选取的 5 年随访时间点上直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的数据基础上拟合 NTCP 模型参数时，样本数量不应该小于 195 例。如果样本数量达不到这一要求，则需要研究人员在拟合模型参数时，对拟合过程重复多次，观察拟合结果的分布情况，而不应该将一次拟合结果直接拿来认定为模型参数的最佳描述值。如果参数值的出现不稳定，分布范围太广而

且异常值过多，则说明样本数量太小，需要继续补充临床数据。

需要说明的是，本实验得到的 195 例作为一个合理基数，仅是针对本研究收集到的临床随访数据而言，这一基数值仅作为参考，在其他研究中，还需要研究人员针对其特定的数据情况进行个体化分析。

2.5.11 结论

本节研究针对前列腺癌放疗过程引起的直肠和膀胱晚期并发症，收集了四百三十余例患者直肠和膀胱受照射剂量-体积数据，在 2 年、3 年、4 年、5 年不同的随访时间点观察患者出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症和出血症状的情况，拟合了包括 LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman 和 Parallel 在内的六种 NTCP 模型参数，并对六种模型各自的特点、预测并发症的能力做了对比分析。研究结果表明，在预测直肠并发症时，未能拟合得到有意义的 Parallel 模型参数，其余五种模型表现出了相近的预测能力；在预测膀胱并发症时，六种模型均表现出了相近的预测能力。随着随访时间的延长，各模型参数表现出了随时间变化的趋势，提醒研究人员在拟合或者引用 NTCP 模型参数时，必须明确参数所针对的并发症事件类型和随访时间点。从回归分析结果看，无论是直肠还是膀胱，其并发症的出现均与使用拟合得到的 NTCP 和 EUD 模型参数计算的 NTCP 和 EUD 值有着强相关性，提示 NTCP 和 EUD 是放疗并发症的预测因子，可以用于 IMRT 优化过程中，作为正常组织的约束条件，降低危及器官受量，提高患者生存质量。本节也在前期参数拟合工作的基础上，讨论了直肠和膀胱组织出现并发症的相互预测关系、NTCP 模型参数的群体特异性和样本数量对参数拟合的影响。

2.6 用NTCP模型预测非小细胞肺癌放疗引起的急性食管损伤

从 2.5 节的研究中，我们认识到了 NTCP 模型的表达形式、拟合方法以及各模型在预测正常组织并发症概率时表现出的特点，特别是认识到 NTCP 作为一种并发症预测因子，一方面可以用来分析正常组织表现出的生物学特点，另一方面可以用来对比不同的放疗方案在对正常组织造成损伤方面的区别。因此，我们总结前期工作的经验和方法，选择 LKB 模型作为工具，分析预测非小细胞肺癌放疗引起的急性食管损伤，并借助 NTCP 模型分析放疗合并化疗对放疗并发症的出现产生的影响。

2.6.1 实验介绍

急性放射性食管炎（acute radiation-induced esophagitis, AE）是肺癌放疗中

影响处方剂量提升的限制因素之一。其临床表现主要包括吞咽困难，吞咽疼痛，胸骨后疼痛等^[87]。有文献报道，急性放射性食管炎的出现有可能中断放射治疗的进程，导致整个疗程的延长，甚至由此可能降低肺癌患者的生存率^[88-90]。因此，避免严重放射性食管炎的出现，将会对肿瘤控制率和患者的生存率有一个直接的影响，对放射性食管炎的预测也就显得尤为关键。

2.6.1.1 实验目的

无论是否配合以化疗，仅有少量文献报道了对急性放射性食管炎的预测技术，特别是在亚洲地区这样一个由遗传和环境污染原因造成的肺癌高发地区。本研究的前期临床工作数据统计结果显示，在非小细胞肺癌放疗中，同步放化疗（concurrent chemo-radiotherapy）、淋巴结转移情况、食管V₅₅百分体积均是预测大于等于RTOG二级急性食管炎的显著相关因素^[91]。QUANTEC^[78]项目给出的大于等于二级急性放射性食管炎剂量-体积约束条件为V₃₅<50%，V₅₀<40%，V₇₀<20%。本研究的目的，是在现有知识和经验的基础上，回归性分析非小细胞肺癌放疗引起的急性放射性食管炎数据，拟合预测该并发症的LKB模型参数，并在此基础上分析食管的放射生物学特性，体现化疗对引起放疗并发症的影响。

2.6.1.2 入组患者情况

回顾性分析了自2002年1月至2006年9月间，在山东省肿瘤医院放疗科接受放射治疗的157例非小细胞肺癌患者数据，全部患者接受三维适形放射治疗。患者及肿瘤诊断情况如表2.16所示

表 2.16 入组患者基本特征及肿瘤诊断信息

特征	患者数 157 (%)
性别	
男性	123 (78%)
女性	34 (22%)
年龄（中位，范围）	61 岁（26-78 岁）
Karnofsky 表现评分（中位，范围）	90（60-100）
组织学	
鳞状细胞癌	92 (59%)
腺癌	60 (38%)
腺鳞癌	5 (3%)
分期	
I	17 (11%)
II	8 (5%)
IIIA	59 (38%)
IIIB	55 (35%)

IV	18 (11%)
----	----------

2.6.1.3 治疗技术

入组的 157 例患者中, 34 例 (22%) 仅接受放射治疗, 59 例 (37%) 接受序贯放化疗 (sequential chemo-radiotherapy), 11 例 (7%) 接受同步放化疗 (concurrent chemo-radiotherapy), 53 例 (34%) 既接受了序贯放化疗也接受了同步放化疗。由于前期研究结果表明, 同步放化疗是引起急性放射性食管炎的显著相关因子, 因此, 我们将这些患者分为两组 Group1 和 Group2, 其中 Group1 包括了 93 例 (59%) 未接受同步放化疗的患者, Group2 包括了另外 64 例 (41%) 接受同步放化疗的患者。同步放化疗患者接受的化疗方案如表 2.17 所示

表 2.17 同步放化疗组患者所接受的化疗方案

方案	剂量	疗程跨度 (天)	患者数 64 (%)
Vinorelbine + cisplatin	25 to 30mg/m ² ; day:1 and 8 75 to 80mg/m ² ; day:1	21	12 (19%)
	25 to 30mg/m ² ; day:1 and 8 25 mg/m ² ; day:1,2 and 3	21	15 (23%)
Gemcitabine + cisplatin	250 to 400mg/m ² ; day:1 and 8 75 mg/m ² ; day:1	21	7 (11%)
Gemcitabine alone	400mg/m ² ; day: 1,8 and 15	28	6 (9%)
Docetaxel + cisplatin	35 to 40mg/m ² ; day: 1 and 8 75mg/m ² ; day: 1,2 and 3	21	10 (16%)
	75mg/m ² ; day: 1 75mg/m ² ; day: 1	21	4 (6%)
Docetaxel alone	40mg/m ² ; day: 1,8 and 15	28	6 (9%)
Etoposide + cisplatin	75mg/m ² ; day: 1 100mg/m ² ; day1,2 and 3	21	3 (5%)
Mitomycin + vindesine + cisplatin	8mg/m ² ; day: 1 3mg/m ² ; day: 1 and 8 50mg/m ² ; day: 3 and 4	21	1 (2%)

所有患者接受了三维适形放射治疗。每位患者均于 CT 模拟定位前采用负压袋进行个体化体位固定, 在每次接受放疗时, 以此负压袋进行体位重复。CT 模拟扫描层厚为 5mm, 扫描范围从环状软骨下缘至肝脏下缘。扫描得到的 CT 图像传输至 Pinnacle³ 治疗计划系统 (Philips Medical Systems) 进行计划设计。

大体肿瘤体积 (GTV) 的勾画包括了全部可检测到的肿瘤组织, 包括原发肿瘤和 CT 图

像可见的淋巴结转移区域。计划靶区（PTV）包括了 GTV 和淋巴结区域外扩 5~15mm、原发肿瘤外扩 10~20mm 的区域范围。处方剂量要求覆盖至少 95% 的 PTV 体积。辐射剂量的计算调用了组织密度校正。放射治疗使用 6MV 或 15MV 的 X 射线。放疗计划的布野原则主要包括前后野和避开脊髓的斜野。多数计划采用 4~6 个照射野。所有入组患者中, 36 例(23%) 采用了主动呼吸门控（active breathing coordinator, ABC）技术。65 例（41%）患者采用医用直线加速器上自带的电子投影设备（electronic portal imaging device, EPID）来校正摆位误差, EPID 验证野使用 18cm×18cm, 18MU。22 例（14%）患者在前三次实施治疗前, 采用锥形束 CT（cone-beam CT, CBCT）技术在线获取验证图像校准摆位误差, 在随后的治疗中每周采集并校正一次。

剂量学方面, 采用了两种分次剂量方案: 129 例(82%) 患者采用常规分割剂量(1.8-2.0Gy/次, 5 次/周), 其中 80 例（51%）患者接受序贯放化疗, 49 例（31%）患者接受同步放化疗; 另外 28 例（18%）患者采用后期超分割（late-course hyperfractionation, LHFRT）剂量方案, 其中 13 例（8%）患者接受序贯放化疗, 15 例（10%）患者接受同步放化疗。在常规分割组中, 分次剂量为 1.8Gy、1.9Gy 和 2.0Gy 的患者数量分别为 15 例、10 例和 104 例。在后期超分割组, 患者在前 4 周时间里接受 20 次治疗, 处方剂量在 36-40Gy, 之后剩余剂量实施 BID 放疗（每天两次, 间隔 6 小时以上）, 每次 1.2Gy, 每天两次, 每周五天。肿瘤总剂量中, 中位剂量为 61Gy, 范围 40~76.5Gy。

2.6.1.4 食管剂量-体积参数

由同一位医生在 CT 断层图像上勾画食管外壁, 勾画范围上至环状软骨下缘, 下至胃和食管的交界处。获取了全部入组的 157 例患者食管 DVH 数据。考虑到部分患者接受了非常规分割剂量照射, 对于这部分患者的食管受量, 采用线性-二次（linear-quadratic, LQ）细胞存活模型将非常规分割的物理剂量转化为等效生物剂量（biologic effective dose, BED）^[92, 93]。转化后的中位 BED 为 73.5Gy, 变化范围从 45.7 至 89.3Gy。

2.6.1.5 急性放射性食管炎评分

对于接受放疗期间的非小细胞肺癌患者, 由放疗科医生每周对其进行体检和体重测量。在放疗结束后的前三个月, 对患者进行每月随访, 随后每三个月进行一次随访。对于急性放射性食管炎的评估, 依据医生对患者临床反应的记录, 按照国际肿瘤放疗组织（Radiation Therapy Oncology Group, RTOG）给出的肿瘤毒性分级标准进行并发症等级评估, 具体标准如表 2.18:

表 2.18 RTOG 对急性放射性食管炎的分级标准

Grade	Symptoms
0	No change

1	Mild dysphagia or odynophagia; may require topical anesthetic or non-narcotic analgesics; may require soft diet
2	Moderate dysphagia or odynophagia; may require narcotic analgesics; may require puree or liquid diet
3	Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss (> 15% from baseline) requiring nasogastric tube, intravenous fluids, or hyperalimentation
4	Complete obstruction, ulceration, or perforation, fistula
5	Death

2.6.1.6 模型参数拟合

在前期工作的基础上，经过对六种 NTCP 模型的对比分析，认为 LKB 模型无论在预测直肠还是膀胱放疗并发症时都表现出了较好的预测能力，而且文献中对各器官剂量-体积特性的描述也多以此模型为基础展开讨论和对比，为此，本研究也选择 LKB 模型，对非小细胞肺癌放疗中引起的大于等于 RTOG 二级急性放射性食管炎进行模型参数拟合。

另外，考虑到同步放化疗（concurrent chemo-radiotherapy）在引起急性放射性食管损伤中表现出的强相关性，我们将入组的患者分为 Group1 和 Group2 两组，Group1 为未接受同步放化疗患者（单纯放疗患者+序贯放化疗患者，93 例，59%），Group2 为接受过同步放化疗患者（同步放化疗患者+序贯和同步放化疗患者，64 例，41%），并对这两组患者分别进行参数拟合。由于所有入组患者均来自山东省肿瘤医院放疗科，因此即使每组患者数量不足 100 例，我们也可以尝试拟合其模型参数，找到可以描述每组患者共性的优化结果。

LKB 模型结构、参数拟合及对拟合结果置信区间的计算方法，与前期工作相同，参见本章 2.2，2.3，2.4 节内容。

2.6.1.7 回归分析方法

将可能与放疗并发症的出现有相关性的患者自身特征和肿瘤特征引入一元回归分析过程，考察各因素与并发症的相关性（ p 值），包括患者的年龄、性别、Karnofsky 性能评分，T 分期，肿瘤原发灶位置（右肺、左肺、纵隔）。引入一元回归分析的治疗参数包括：序贯放化疗还是同步放化疗，照射总剂量、分次剂量模式，食管最大剂量、平均剂量， V_{15} - V_{60} ，以及通过拟合得到的 NTCP 模型参数计算出的患者急性食管炎发病概率 NTCP 值。认为一元回归分析结果中 p 值小

于等于 0.05 的为显著相关因素，将这些因素放入多元回归分析中，寻找在诸多特征中最显著影响急性放射性食管炎出现的因素。

2.6.2 实验结果

入组的 157 例患者中，35 例 (22%) 出现二级急性放射性食管炎，20 例 (13%) 出现三级急性放射性食管炎，未发现四级和五级并发症患者。在未接受同步放化疗的 Group1 中，有 22 例 (24%) 患者出现二级或三级急性放射性食管炎，而在接受过同步放化疗的 Group2 中，这一数字为 33 例 (52%)。

针对放疗引起的急性放射性食管炎，对于未接受和接受过同步放化疗的患者组，分别利用最大似然估计法拟合各自组的 LKB 模型参数，结果如表 2.19 所示：

表 2.19 对未接受和接受过同步放化疗的患者组分别拟合得到的 LKB 模型参数

*括号内为 95%置信区间 #未接受同步放化疗组 ¶接受同步放化疗组

治疗组	患者数	\geq RTOG/EORTC 二级患者数	TD ₅₀ (Gy) (95% CI)*	n (95% CI)	m (95% CI)
Group 1 [#]	93	22 (24%)	46 (42-50)	0.29 (0.20-0.41)	0.15 (0.08-0.32)
Group 2 [¶]	64	33 (52%)	36 (34-56)	0.09 (0.07-0.63)	0.42 (0.36-0.56)

利用拟合得到的 Group1 和 Group2 的 LKB 模型参数，分别勾画两组患者的 LKB 模型曲线，如图 2.17 所示

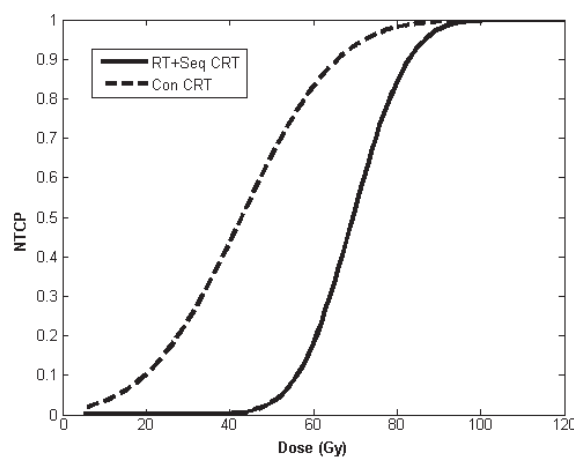


图 2.17 非小细胞肺癌放疗引起的急性放射性食管炎的 LKB 模型曲线，实线为接受单纯放疗和序贯放化疗(RT+Seq CRT)的患者 (TD=46Gy, n=0.29, m=0.15)，虚线为接受单纯同步放化疗和同步加序贯放化疗 (Con CRT) 的患者 (TD=36Gy, n=0.09, m=0.42)

如图 2.17 所示，对于接受同步放化疗的 Group2 中的患者，其并发症概率显

著高于未接受同步放化疗的 Group1 中的患者。

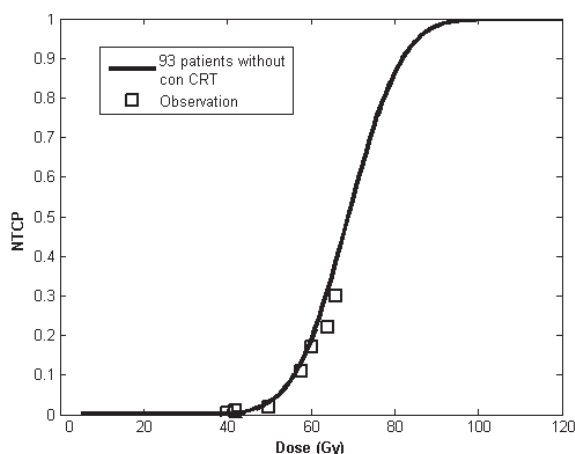


图 2.18 Group1 中 93 例未接受同步放化疗患者出现急性放射性食管炎的预测曲线与临床随访结果

图 2.18 显示了 Group1 中 93 例患者发生急性放射性食管炎的预测曲线和实际临床随访观测到的结果，将 93 例患者分为七组，每个方块对应该组患者的平均均匀照射剂量和并发症发病率的对应关系，可见七组患者的观测结果均紧密分布在预测曲线的两侧，可以认为通过拟合参数勾画出的 NTCP 预测曲线很好地预测了每组患者出现并发症的群体概率。

一元回归分析结果显示，与食管出现急性放射性食管炎存在显著相关性的预测因子包括：是否接受了同步放化疗，是否接受了后程超分割（LHFRT），食管平均剂量，食管最大剂量，食管 V_{15} , V_{20} , V_{25} , V_{30} , ……., V_{60} ，以及用拟合得到的 LKB 模型参数计算的患者 NTCP 值。具体数据如下表 2.20 所示。将这些因子同时放入多元回归分析中进行筛选后，仅存的与急性放射性食管炎有显著相关性的因子为 NTCP ($p < 0.001$) 和 V_{50} 。

表 2.20 一元回归分析给出的急性放射性食管炎显著相关因子 $\bar{x} \pm s$

Parameters		AE < grade 2	AE \geq grade 2	p value
Sequential CRT	No	36	10	0.025
	Yes	66	45	
Concurrent CRT	No	71	22	<0.001
	Yes	31	33	
LHFRT	No	90	39	0.007
	Yes	12	16	
Total dose (Gy)		59.9 \pm 8.2 [†]	61.8 \pm 5.9	0.169
Dmax (Gy)		54.2 \pm 18.2	66.3 \pm 10.7	<0.001

Dmean (Gy)	18.0±11.6	27.1±11.8	<0.001
V ₁₅	39.7±22.0	52.6±18.1	0.001
V ₂₀	34.2±21.6	48.4±19.0	<0.001
V ₂₅	29.0±21.2	44.2±19.5	<0.001
V ₃₀	25.1±20.9	41.5±20.1	<0.001
V ₃₅	22.3±20.4	38.7±20.0	<0.001
V ₄₀	19.7±19.0	36.1±19.8	<0.001
V ₄₅	16.3±17.9	33.3±20.2	<0.001
V ₅₀	14.4±17.0	30.8±19.9	<0.001
V ₅₅	12.0±15.7	27.7±19.0	<0.001
V ₆₀	9.0±13.8	21.5±16.3	<0.001
NTCP	0.29±0.29	0.71±0.23	<0.001

2.6.3 讨论

第一章中阐述了放疗在非小细胞肺癌治疗中的作用和地位，有meta分析报告显示，64%的非小细胞肺癌患者需要接受放疗，其中的46%将放疗作为其初始治疗（initial treatment）^[94]。急性放射性食管炎是肺癌放疗中常见的并发症之一，因此，应当对该并发症的出现在开始治疗前，即于制定放疗计划时，就做出预测和风险评估，以降低其发病率，减少对放疗疗程的影响，在降低食管受照射剂量的同时提高肺癌局部控制率。常用的放疗并发症风险预测指标是正常组织受到照射的剂量-体积参数，如QUANTEC^[78]中推荐的诸多因子及其相对应的并发症表现概率，对于NTCP这一生物学预测指标，由于其形式复杂，一方面需要通过回顾分析治疗和随访数据对患者群体提出个体化的模型参数，另一方面需要调用数学模型进行较为复杂的计算，因此其应用范围尚不广泛。也有文献报道，由于NTCP模型存在着诸多不确定性，有研究人员对其作用提出了质疑^[95]。因此需要我们用真实的临床数据来确认NTCP模型对放疗毒性的预测能力。本文针对非小细胞肺癌接受三维适形放疗引起的急性放射性食管炎，拟合了LKB模型参数，对每一例患者计算了其NTCP值。当我们先后用一元和多元回归分析考察诸多因子与并发症的显著相关性时，化疗方案、剂量分割方案、NTCP值和一组剂量-体积参数都表现出了相关性，而最终胜出的是NTCP和V₅₀，提示我们NTCP的价值在于，当我们寻找到对该组患者和相应并发症的合理模型参数时，NTCP可以优于其他预测因子，表现出与并发症最密切的相关性。就此，我们可以在日常的临床

工作中利用NTCP来对比针对同一患者的不同的放疗计划，在保证治疗效果的同时选择使正常组织受量最小的计划来实施，或者将NTCP用于IMRT计划的优化过程中，设计目标函数，获得对保护正常组织最优的调强计划。

实验结果也再次确认了我们前期工作中认识到的同步放化疗对于增加放疗并发症发病率（增加了100%以上）的影响^[91]，而这一结果同样在其他文献中有所报道^[96-103]。鉴于此，我们将入组的157例患者按照是否接受过同步放化疗，分为两组并分别拟合模型参数。图2.17显示接受同步放化疗的患者，即使食管接受了相同甚至更低剂量的照射，但比起未接受同步放化疗的患者，其急性放射性食管炎的发病率也远远高于后者。从图2.17也可以看出，对于未使用同步放化疗的患者，当食管受到小于等于40Gy的等效均匀剂量时，几乎没有并发症出现，而对于使用了同步放化疗的患者，即使食管受到了低剂量的照射（等效均匀剂量低于10Gy），仍然有并发症的出现。Rodriguez等^[104]同样报道了类似的研究结果，当接受过同步放化疗的肺癌患者接受放射治疗剂量达到20Gy时，就会有二级食管损伤病例的出现。有文献报道对肺癌放疗患者实施同步放化疗并配合后程超分割剂量投射方式，将增加急性放射性食管炎病例的出现。Bradly等^[97]报道了同步放化疗加后程超分割治疗后，大于等于三级并发症的发病率为34%，而对于接受诱导化疗（induction chemotherapy）和单纯放疗的患者群体，这一概率仅为6%。在一项RTOG94-10III的三组对照试验中，报道了放化疗和超分割对出现三级和四级重度放疗并发症的不同影响，认为对于每天接受同步放化疗以及后程超分割放疗的患者组，其并发症概率分别为25%和47%，显著高于仅接受序贯放化疗组（4%）^[105]。

本研究的主要目的是通过拟合NTCP模型参数，展示NTCP模型在描述和预测肺癌放疗引起急性放射性食管炎发挥的价值和能力。经文献检索和我们的工作经验，这一研究是第一次就中国人群体拟合得到食管的NTCP模型参数。图2.19对比了分别通过本研究拟合得到的LKB模型参数（ $TD_{50}(1)=46\text{Gy}$ ， $n=0.29$ ， $m=0.15$ ）和其他三篇文献中报道的LKB模型参数勾画出的NTCP曲线，其中包括最早的来自Burman等^[1]拟合得到的参数（ $TD_{50}(1)=68\text{Gy}$ ， $n=0.06$ ， $m=0.11$ ，美国，1991年），以及近年来Belderbos等^[96]（ $TD_{50}(1)=47\text{Gy}$ ， $n=0.69$ ， $m=0.36$ ，荷兰，2005）和Chapet等拟合得到的参数（ $TD_{50}(1)=51\text{Gy}$ ， $n=0.44$ ， $m=0.32$ ，美国，2005）。

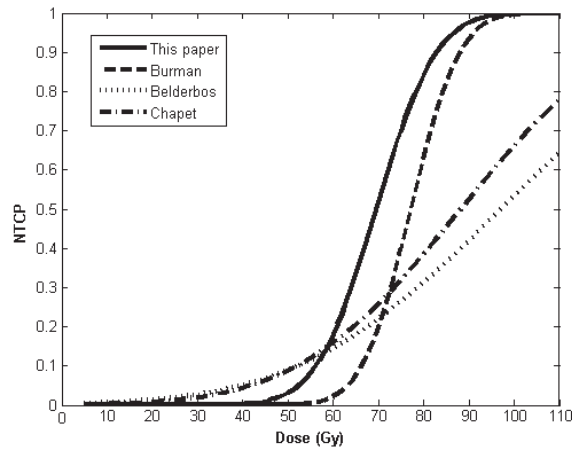


图 2.19 对比显示来自 Burman、Belderbos、Chapet 和本研究的四组 NTCP 模型参数勾画的并发症概率曲线

图中实线为本研究得到的模型参数勾画所得，与 Burman 的曲线相似。这两组曲线显示并发症主要出现在等效均匀剂量 45Gy~95Gy 之间，但 Burman 的曲线整体向右偏移，因为 Burman 曲线描绘的是食管出现穿孔的发病情况，而这一并发症在 RTOG/EORTC 评级标准中属于四级重度并发症。

本研究拟合得到的模型参数‘ m ’($=0.15$) 低于 Belderbos 等($=0.36$) 和 Chapet 等($=0.32$) 给出的结果。参数‘ m ’在 LKB 模型中被称为斜率因子，影响着 NTCP 曲线的走势，从图 2.19 也可以明显地看到本研究曲线比起 Belderbos 和 Chapet 的曲线更陡峭。从这个角度分析，说明本研究中入组患者的并发症出现在一个围绕 $TD_{50}(1)=46\text{Gy}$ 分布的相对狭窄的剂量区间中，而根据我们的临床工作经验，也认为化疗的介入通常会使并发症出现在一个狭窄的剂量区域。

Burman 等拟合得到了一个很小的参数‘ n ’值 (0.06)，提示食管出现穿孔这一重度并发症时，表现出串型器官的放射生物学特点，即落在食管上小体积范围内的高剂量可以造成严重的食管损伤。本研究给出的参数‘ n ’值为 0.29，认为急性放射性食管炎相比食管穿孔，具有更大的体积效应。而 Belderbos ($=0.69$) 和 Chapet ($=0.44$) 给出的这一参数值更大。从本研究前期发表的论文^[91]中的表 6 和本文表 2.20 都可以看出，食管受到 40~60Gy 照射的相对体积 $V_{40}\sim V_{60}$ ，表现并发症组远大于不表现并发症组，而相同的指标在 Chapet 的研究中，对比差异就小得多。由此我们认为，本文得到的较小的‘ n ’值，恰好体现了高剂量照射区对食管出现并发症的显著影响，提示对于中国患者群体，食管表现出了更小的体积效应。鉴于此，中国的肿瘤放疗医生和物理师应该更关注于落在食管组织上的高剂量点。另外，本研究对比了未接受同步放化疗和接受同步放化疗两组患者的 NTCP 模型参数，如表 2.19 所示。接受同步放化疗组的患者，‘ n ’值仅为 0.09，与 Burman 等的拟合结果相近，这提示我们，同步放化疗药物的使用，显著增强了食管黏膜对于放射线的敏感程度，使食管表现出了典型的串型器官特点，因此，对于接受了

同步放化疗的患者，更应该注意避免在计划设计时出现落在食管上的高剂量点，从而可以有效降低急性放射性食管炎的发生。

对于预测急性放射性食管炎的LKB参数‘ $TD_{50}(I)$ ’，本研究的拟合结果为46Gy，是一个与Belderbos (=47Gy) 和Chapet (=51Gy) 报道结果相近的值，由于参数‘ $TD_{50}(I)$ ’的生物学意义为“使50%患者表现出并发症的均匀照射剂量”，因此46Gy这个值也与临床观察到的并发症出现情况相符。根据我们的临床工作经验，急性放射性食管炎通常发生在治疗后的第三或第四个周，即投射了24-28Gy的治疗剂量之后。Suzuki等^[106]观察了65例接受放疗的肺癌患者，发现77%的患者在接受了 30.2 ± 3 Gy的治疗剂量后表现出食管炎的症状。从这两组结果的对比看，也许可以得出结论，认为中国患者食管组织对放射线更加敏感，耐受剂量更低。

为了更好地体现食管的体积效应，我们勾画了不同等效体积（effective volume, V_{eff} ）的食管组织接受的照射剂量和并发症的对应关系。如图2.20所示，分别选取正常组织等效体积等于0.1，0.2，0.4，0.6，0.8和1，观察固定的等效体积接受到不同辐射剂量时，产生的正常组织并发症关系。由图可知，当食管受到约小于35Gy剂量照射时，即使是全部食管体积（ $V_{\text{eff}}=1$ ）受到这一剂量的照射，并发症发生率也不会超过5%，但是当剂量继续增加是，等效体积越大，出现并发症的概率也就越大。即使是很小的等效体积（ $V_{\text{eff}}=0.1$ ），如果受到的照射剂量足够高（如大于60Gy），正常组织出现并发症的概率也急剧增加，这也恰好证明了食管组织的小体积效应。

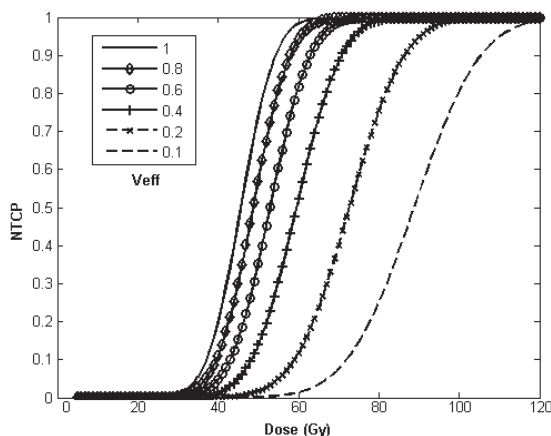


图 2.20 食管不同等效体积接受辐射剂量和出现并发症的关系

通常情况下，一些剂量-体积因子，如 V_{20} ， V_{35} ， V_{45} ， V_{50} ， V_{60} ，被看作为食管放疗并发症风险预测因子^[87, 97-99]。图2.20也从另一个侧面证明了受到照射的等效体积值在预测急性放射性食管炎中扮演着关键的角色。

从文献和临床经验角度,都显示亚洲和西方国家的食管癌表现出不同的特点[91, 96, 107, 108],比如亚洲食管癌患者的发病部位通常在食管的中、上段,且多数为鳞状细胞癌,而西方国家的食管癌患者发病部位通常在食管下段而且多为腺癌。从这个角度上来看,东、西方人由于遗传或者是不同的饮食习惯,急性放射性食管炎表现出的特征也可能有较大差异,这也可以解释为何本研究拟合得到的 NTCP 模型参数与欧美国家的研究结果存在差异。

当然,本研究得到的结论也存在继续研究和探讨的空间,一方面是本研究的入组患者数量还比较少,另一方面入组患者的并发症情况受到化疗的显著影响,如果能获得足够多的单纯接受放疗的患者数据来拟合 NTCP 模型参数,则更有说服力和普适性。

2.7 本章小结

本章 2.2 节系统介绍了六种 NTCP 模型。首先总结了 LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman 和 parallel 六种 NTCP 模型的数学表达形式和各模型参数的数学和放射生物学意义,并对模型之间存在的共性、相互关系做了说明;然后介绍了六种模型不同参数的取值范围。

本章 2.3 节介绍了如何构成拟合 NTCP 模型参数的目标函数,即利用最大似然估计法,将每一例入组患者的剂量-体积信息和随访观察到的并发症出现情况写入似然函数,对该似然函数求最优解,即可得到 NTCP 模型参数的拟合结果。

本章 2.4 节介绍了优化目标函数的优化算法。首先将优化方法分为确定性方法和随机方法,对于确定性方法,我们详细介绍了单纯形法的原理和 Matlab 实现方法,对于随机方法,我们详细介绍了模拟退火和遗传算法,也是从算法原理和 Matlab 实现方法两方面做出了阐述;然后,设计实验,首先证明了待拟合的 NTCP 模型构成的最大似然函数为非凸函数,然后对比了单纯形法、模拟退火和遗传算法在拟合模型参数时表现出的各自特色,并从拟合结果和运行时间两个方面对三种算法做出了对比。

本章 2.5 节讨论了用 NTCP 模型预测前列腺癌放疗引起的直肠和膀胱晚期损伤。首先对实验目的、入组患者情况、放疗实施技术、放疗并发症的评价体系和模型参数的拟合方案做了详细介绍;然后,分别针对直肠和膀胱两个前列腺癌放疗危及器官出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症和出血两个并发症事件,拟合了六种 NTCP 模型参数在 2 年、3 年、4 年和 5 年随访时间点上预测上述两个并发症事件的模型参数,并通过图像和数学方法验证拟合结果的准确性,体现 NTCP 模型对并发症的预测能力和显著相关性,也同时对比了六种 NTCP 模型预

测直肠和膀胱并发症的能力和各自的特点；在 2.5 节的讨论部分，首先对比了本研究 and 文献中报道的其他研究成果得到的 NTCP 模型参数，然后就空腔组织的勾画、并发症评价标准的选取、模型参数随随访时间的变化趋势、直肠和膀胱的剂量-体积效应给出了讨论和分析，最后，将入组患者分别按处方剂量和数据来源进行分组，考察 NTCP 模型参数的特异性和数据来源对参数的影响。本章还讨论了 NTCP 模型参数拟合工作对入组患者数（样本量）的要求。

本章 2.6 节在前期工作的基础上，选取 LKB 模型来预测并分析非小细胞肺癌放疗引起的急性放射性食管炎。首先介绍实验内容，包括实验目的、入组患者情况、放疗实施技术、急性食管炎的评分标准及 LKB 模型参数拟合方案；然后，给出 LKB 模型参数在接受和不接受同步放化疗的情况下分别得到的拟合结果，以及通过回归分析得到的急性放射性食管炎的显著相关因子；最后，对所得实验结果进行讨论，包括与相关文献中给出的模型参数进行对比分析、讨论食管的剂量-体积特性，以及化疗和后期超分割对出现急性放射性食管炎的影响。

2.8 本章创新点

通过实验方法，证明了用 NTCP 模型构成的似然函数为非凸函数，并对比了三种不同的优化算法在拟合 NTCP 模型参数时表现出的能力和特点；（见 2.4.3 节）

针对前列腺癌放疗引起的直肠和膀胱晚期并发症，总结并拟合了自 1983 年至今，文献中提到的六种 NTCP 模型参数，并对比了六种模型在预测直肠和膀胱损伤时表现出的特点和区别；（见 2.5.8 和 2.5.9 节）

在 2 年、3 年、4 年和 5 年不同的随访时间分别拟合了六种 NTCP 模型参数，展示了模型参数随随访时间变化的趋势；（见 2.5.8 和 2.5.9 节）

针对实验结果得到的与膀胱并发症相关的剂量-体积因子，提出了将膀胱壁分为近靶区区域和远靶区区域两部分的设想，并推荐分别用不同的模型参数描述两部分膀胱壁不同的放射生物学特征；（见 2.5.10.6 节）

通过实验证明了前列腺癌放疗引起的直肠和膀胱晚期并发症，随着随访时间的推移，表现出越来越强的相关性，在治疗结束 3 年以后，两种器官的并发症呈现出互为预测的特点；（见 2.5.10.7 节）

证明了 NTCP 模型参数具有较强的针对性，通过不同的患者群体拟合出的模型参数不普适于任意的患者群体，需要在使用时进行个体化拟合，或者严格控制使用条件；（见 2.5.10.9 节）

针对入组患者数量（样本量）对 NTCP 模型参数拟合结果产生的影响，提出一种实验方法，探寻不同应用条件下的最小样本量；（见 2.5.10.10 节）

首次针对中国人群体，拟合了描述急性放射性食管炎的 NTCP 模型参数。（见 2.6.2 节）

2.9 参考文献

- [1] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21: 123-135.
- [2] Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms [J]. *Radiat Res Suppl*, 1985, 8: S13-19.
- [3] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21: 109-122.
- [4] Hårdemark B LA, Reh binder H, Loe f J, Robinson D. P3IMRT. Biological optimisation and EUD [J]. Pinnacle white Paper, 2004.
- [5] Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, et al. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21: 137-146.
- [6] Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 16: 1623-1630.
- [7] Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy, IV: A dose-volume histogram reduction algorithm [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17: 433-436.
- [8] Dawson LA, Normolle D, Balter JM, et al. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53: 810-821.
- [9] Moiseenko V, Battista J, Van Dyk J. Normal tissue complication probabilities: dependence on choice of biological model and dose-volume histogram reduction scheme [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46: 983-993.
- [10] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose [J]. *Med Phys*, 1997, 24: 103-110.
- [11] Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD) (Abstract) [J]. *Med Phys*, 1999, 26: 1100.
- [12] Wolbarst AB, Chin LM, Svensson GK. Optimization of radiation therapy: integral-response of a model biological system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982, 8: 1761-1769.
- [13] Niemierko A, Goitein M. Modeling of normal tissue response to radiation: the critical volume model [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 25: 135-145.
- [14] Jackson A, Kutcher GJ, Yorke ED. Probability of radiation-induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation [J]. *Med Phys*, 1993, 20: 613-625.
- [15] Jackson A, Ten Haken RK, Robertson JM, et al. Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 883-891.
- [16] Zhu J, Zhang ZC, Li BS, et al. Analysis of acute radiation-induced esophagitis in non-small-cell lung cancer patients using the Lyman NTCP model [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 97: 449-454.
- [17] 周正东. 放射治疗方案的优化方法研究 [D]. 东南大学博士论文, 2005.
- [18] 袁亚湘, 孙文瑜. 最优化理论与方法 [M]. 北京: 科学出版社, 2001.
- [19] 陈华根, 吴健生, 王家林, 等. 模拟退火算法机理研究 [J]. *同济大学学报 (自然科学版)*, 2004, 32: 802-805.
- [20] Ingber L. Very fast simulated re-annealing [J]. *Mathematical and computer modelling*, 1989, 12: 967-973.
- [21] Arts E, Korst J. Simulated annealing and boltzmann machine. [M]. New York: Wiley & Sons, 1989.
- [22] 吴祈宗. 运筹学与最优化方法 [M]. 北京: 机械工业出版社, 2003.

- [23] 王小平, 曹立民. 遗传算法——理论、应用与软件实现 [M]. 西安: 西安交通大学出版社, 2002.
- [24] Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2008, 18: 48-57.
- [25] Fleming C, Kelly C, Thirion P, et al. A Method for the Prediction of Late Organ-at-Risk Toxicity after Radiotherapy of the Prostate Using Equivalent Uniform Dose [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80: 608-613.
- [26] Kutcher GJ, Burman C, Brewster L. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21: 137-146.
- [27] Schultheiss TE, Orton CG, Peck RA. Models in radiotherapy: volume effects [J]. *Med Phys*, 1983, 10: 410-415.
- [28] Källman P, Agren A, Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery [J]. *Int J Radiat Biol*, 1992, 62: 249-262.
- [29] Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G, et al. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101) [J]. *Radiother Oncol*, 2004, 73: 21-32.
- [30] Tucker SL, Cheung R, Dong L, et al. Dose-volume response analyses of late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59: 353-365.
- [31] Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, et al. Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: normal tissue complication probability modeling [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66: 11-19.
- [32] Dale E, Olsen DR, Fossa SD. Normal tissue complication probabilities correlated with late effects in the rectum after prostate conformal radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 43: 385-391.
- [33] Liu M, Moiseenko V, Agranovich A, et al. Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modeling of late rectal bleeding following external beam radiotherapy for prostate cancer: A Test of the QUANTEC-recommended NTCP model [J]. *Acta Oncol*, 2010, 49: 1040-1044.
- [34] Sohn M, Yan D, Liang J, et al. Incidence of late rectal bleeding in high-dose conformal radiotherapy of prostate cancer using equivalent uniform dose-based and dose-volume-based normal tissue complication probability models [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67: 1066-1073.
- [35] De Crevoisier R, Fiorino C, Dubray B. Dosimetric factors predictive of late toxicity in prostate cancer radiotherapy [J]. *Cancer Radiother*, 2010, 14: 460-468.
- [36] Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80: 1056-1063.
- [37] Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer [J]. *J Urol*, 1996, 156: 127-132.
- [38] Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update [J]. *JAMA*, 1997, 277: 1445-1451.
- [39] Bey P, Carrie C, Beckendorf V, et al. Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer-preliminary results [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48: 513-517.
- [40] Keall PJ, Siebers JV, Jeraj R, et al. The effect of dose calculation uncertainty on the evaluation of radiotherapy plans [J]. *Med Phys*, 2000, 27: 478-484.
- [41] Beckendorf V, Bachaud JM, Bey P, et al. [Target-volume and critical-organ delineation for conformal radiotherapy of prostate cancer: experience of French dose-escalation trials] [J]. *Cancer Radiother*, 2002, 6 Suppl 1: 78s-92s.
- [42] LENT SOMA scales for all anatomic sites [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 1049-1091.
- [43] LENT SOMA tables [J]. *Radiother Oncol*, 1995, 35: 17-60.
- [44] Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models [J]. *Circulation*, 2007, 115: 654-657.

- [45] Lasko TA, Bhagwat JG, Zou KH, et al. The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics [J]. *Journal of Biomedical Informatics*, 2005, 38: 404-415.
- [46] Tucker SL, Dong L, Bosch WR, et al. Fit of a generalized Lyman Normal tissue complication probability (NTCP) model to grade ≥ 2 late rectal toxicity data from patients treated on protocol RTOG 94-06. [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69: S8-9.
- [47] Tucker SL, Dong L, Cheung R, et al. Comparison of rectal dose-wall histogram versus dose-volume histogram for modeling the incidence of late rectal bleeding after radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60: 1589-1601.
- [48] Harsolia A, Vargas C, Yan D, et al. Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal radiotherapy: dose-volume analysis of a phase II dose-escalation study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69: 1100-1109.
- [49] Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, et al. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 93: 153-167.
- [50] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 1341-1346.
- [51] Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA, et al. Chronic rectal bleeding after high-dose conformal treatment of prostate cancer warrants modification of existing morbidity scales [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 38: 59-63.
- [52] Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, et al. EORTC Late Effects Working Group. Late Effects toxicity scoring: the SOMA scale [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 1043-1047.
- [53] Hoeller U, Tribius S, Kuhlmeier A, et al. Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55: 1013-1018.
- [54] Anacak Y, Yalman D, Ozsaran Z, et al. Late radiation effects to the rectum and bladder in gynecologic cancer patients: the comparison of LENT/SOMA and RTOG/EORTC late-effects scoring systems [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50: 1107-1112.
- [55] Tucker SL, Dong L, Bosch WR, et al. Late rectal toxicity on RTOG 94-06: analysis using a mixture Lyman model [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78: 1253-1260.
- [56] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53: 1111-1116.
- [57] Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70: 1124-1129.
- [58] Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68: 1424-1430.
- [59] Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49: 685-698.
- [60] Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions [J]. *Radiother Oncol*, 2002, 64: 1-12.
- [61] Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, et al. Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57: 953-962.
- [62] Vargas C, Martinez A, Kestin LL, et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62: 1297-1308.
- [63] Fellin G, Fiorino C, Rancati T, et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal toxicity after conformal radiation for localized prostate cancer: results of a large multicenter observational study [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 93: 197-202.
- [64] Fiorino C, Fellin G, Rancati T, et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70:

- 1130-1137.
- [65] Storey MR, Pollack A, Zagars G, et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48: 635-642.
 - [66] Huang EH, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54: 1314-1321.
 - [67] van der Laan HP, van den Bergh A, Schilstra C, et al. Grading-system-dependent volume effects for late radiation-induced rectal toxicity after curative radiotherapy for prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70: 1138-1145.
 - [68] van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review [J]. *Radiother Oncol*, 2007, 84: 107-113.
 - [69] Cozzarini C, Fiorino C, Ceresoli GL, et al. Significant correlation between rectal DVH and late bleeding in patients treated after radical prostatectomy with conformal or conventional radiotherapy (66.6-70.2 Gy) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55: 688-694.
 - [70] Wachter S, Gerstner N, Goldner G, et al. Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: dose-volume histograms as predictive factors [J]. *Radiother Oncol*, 2001, 59: 65-70.
 - [71] Cheung MR, Tucker SL, Dong L, et al. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67: 1059-1065.
 - [72] Karlsdottir A, Muren LP, Wentzel-Larsen T, et al. Late gastrointestinal morbidity after three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer fades with time in contrast to genitourinary morbidity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70: 1478-1486.
 - [73] Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71: 330-337.
 - [74] Lips IM, Dehnad H, van Gils CH, et al. High-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using daily fiducial marker-based position verification: acute and late toxicity in 331 patients [J]. *Radiat Oncol*, 2008, 3: 15.
 - [75] Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, et al. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73: 685-691.
 - [76] Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1250-1261.
 - [77] Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 1257-1280.
 - [78] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: S10-19.
 - [79] 于金明, 殷蔚伯, 李宝生. 肿瘤精确放射治疗学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2003: 1134-1135.
 - [80] Hoogeman MS, van Herk M, Yan D, et al. A model to simulate day-to-day variations in rectum shape [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54: 615-625.
 - [81] Jackson A. Partial irradiation of the rectum [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2001, 11: 215-223.
 - [82] Muren LP, Ekerold R, Kvinnsland Y, et al. On the use of margins for geometrical uncertainties around the rectum in radiotherapy planning [J]. *Radiother Oncol*, 2004, 70: 11-19.
 - [83] Jerezek-Fossa BA, Zerini D, Fodor C, et al. Correlation between acute and late toxicity in 973 prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal external beam radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78: 26-34.
 - [84] Wu Q, Djajaputra D, Wu Y, et al. Intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-guided dose-volume objectives [J]. *Phys Med Biol*, 2003, 48: 279-291.
 - [85] Wu Q, Mohan R, Niemierko A, et al. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52: 224-235.
 - [86] Thieke C, Bortfeld T, Niemierko A, et al. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse

- radiotherapy planning [J]. *Med Phys*, 2003, 30: 2332-2339.
- [87] Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 91: 282-287.
- [88] Chen M, Jiang GL, Fu XL, et al. The impact of overall treatment time on outcomes in radiation therapy for non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2000, 28: 11-19.
- [89] Cox JD, Pajak TF, Asbell S, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 27: 493-498.
- [90] Koukourakis M, Hlouverakis G, Kosma L, et al. The impact of overall treatment time on the results of radiotherapy for nonsmall cell lung carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 34: 315-322.
- [91] Zhang ZC, Xu J, Li BS, et al. Clinical and dosimetric risk factors of acute esophagitis in patients treated with 3-dimensional conformal radiotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2010, 33: 271-275.
- [92] Lee SP, Leu MY, Smathers JB, et al. Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and its clinical relevance [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33: 375-389.
- [93] Withers HR, Thames HD, Jr., Peters LJ. A new isoeffect curve for change in dose per fraction [J]. *Radiother Oncol*, 1983, 1: 187-191.
- [94] Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, et al. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49: 973-985.
- [95] Langer M, Morrill SS, Lane R. A test of the claim that plan rankings are determined by relative complication and tumor-control probabilities [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 41: 451-457.
- [96] Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, et al. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2005, 75: 157-164.
- [97] Bradley J, Deasy JO, Bentzen S, et al. Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58: 1106-1113.
- [98] Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62: 995-1002.
- [99] Qiao WB, Zhao YH, Zhao YB, et al. Clinical and dosimetric factors of radiation-induced esophageal injury: radiation-induced esophageal toxicity [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 2626-2629.
- [100] Sause W, Kolesar P, Taylor SI, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group [J]. *Chest*, 2000, 117: 358-364.
- [101] Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55: 337-341.
- [102] Werner-Wasik M, Pequignot E, Leeper D, et al. Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of irradiated esophagus: a multivariate analysis of patients with lung cancer treated with nonoperative therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48: 689-696.
- [103] Hirota S, Tsujino K, Hishikawa Y, et al. Endoscopic findings of radiation esophagitis in concurrent chemoradiotherapy for intrathoracic malignancies [J]. *Radiother Oncol*, 2001, 58: 273-278.
- [104] Rodriguez N, Algara M, Foro P, et al. Predictors of acute esophagitis in lung cancer patients treated with concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73: 810-817.
- [105] Curran WJ, Jr., Werner-Wasik M. Issues in nonoperative management of locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Oncology (Williston Park)*, 1998, 12: 60-66.
- [106] Suzuki M, Kobayashi J, Kitamura S. Radiation esophagitis in the treatment for lung cancer. 8th World Conference on Lung Cancer. Vol 18; 1997. p. 206.

- [107] Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk factors for acute esophagitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66: 100-107.
- [108] Wu KL, Chen GY, Xu ZY, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective phase I/II study [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 93: 454-457.

第三章 等效均匀剂量模型在前列腺癌调强放疗中的应用研究

3.1 引言

随着肿瘤放疗技术的发展,对肿瘤靶区的施照精度也在逐步提高,从早期简单矩形野的外照射,发展到今天的调强放射治疗,在照射野缩小的同时,射线的入射角度也从简单的前后野或斜野对穿,发展到今天的旋转调强照射。放疗技术的进步,直接带来的优势是提高了照射精度,降低了肿瘤靶区周围危及器官的受量,减少了放疗并发症的发病率,从而为提升肿瘤的处方治疗剂量提供了改善空间,也就是说,可以在保证肿瘤控制率的同时,最大限度地降低正常组织受到的误照射,提高了患者的生存质量,从临床统计学结果上看,也显著提高了患者的生存率。

肿瘤放疗技术的进步,也在影响着肿瘤放射生物学的发展。早期普通外照射技术由于照射范围广,为了保证杀灭肿瘤细胞,不得已地将肿瘤靶区周围的危及器官包括到了照射野范围内,使正常组织受到较高剂量的均匀照射。从Emami等^[1]给出的正常组织耐受剂量表中可以看到,对正常组织体积的划分,仅简单的分为 1/3 体积、2/3 体积和 3/3 全体积来进行描述。随着剂量-体积直方图(dose-volume histogram, DVH)、三维适形放疗(3 dimension conformal radiotherapy, 3D-CRT)和调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)技术的广泛应用,照射精度逐步提高,肿瘤周围正常组织也得到了有效的保护和精确的评估,绝大多数情况下,正常组织受到的只是部分体积的不均匀照射。QUANTEC项目^[2]给出的正常组织耐受剂量表中,对器官受量的描述多采用 V_D 的模式,表明受到不大于剂量D照射的器官百分体积,相比 19 年前Emami给出的报告,进步显而易见。为了更好地描述非均匀照射下器官受到的辐射剂量,Niemierko于 1997 年^[3]最早提出了“等效均匀剂量(equivalent uniform dose, EUD)”的概念,可以用EUD公式将非均匀剂量照射下肿瘤组织的剂量转化为等效的均匀照射剂量即EUD,且两者可以获得相同的肿瘤组织内细胞杀灭效果。随后,在 1999 年, Niemierko又将EUD的概念扩展^[4],提出gEUD(general EUD)使其适用于计算正常组织内的等效均匀剂量。

随着对EUD概念的广泛认可,其相关研究也涵盖了肿瘤放疗的诸多方面。有文献表明^[5, 6], EUD与正常组织的并发症概率有着显著的相关性,这一点在本文第二章的研究结果中也得到了证实。另一方面,越来越多的研究着力于将其应用于IMRT计划优化过程中,在不影响靶区剂量的前提下降低并发症概率,简化计

划设计流程，使计划优化过程更有针对性^[7-10]。

在本章中，首先详细介绍等效均匀剂量EUD模型的概念及其发展过程，然后结合Wu^[7,8]的研究成果，介绍EUD在调强放疗优化中的应用。在此基础上，着重介绍本文将EUD模型应用于前列腺癌调强放疗优化的实验内容，原创性地提出了一种根据解剖结构将膀胱壁分为近靶区和远靶区两部分的理论，并针对这两部分膀胱壁分别给予不同的EUD模型参数，利用Pinnacle TPS提供的生物优化模块，将这一理念应用到前列腺癌IMRT优化过程中，考察这一改进对降低膀胱和直肠受量起到的积极作用。

3.2 EUD模型概念

Niemierko于1997年提出针对肿瘤剂量分布的等效均匀剂量（equivalent uniform dose, EUD）概念^[3]，这一概念建立在这样两个假设之上：首先，肿瘤是由大量独立的克隆细胞组成，对肿瘤克隆细胞的杀灭是随机的，其发生概率服从泊松分布，而且肿瘤是否得到控制，取决于肿瘤克隆细胞数的存活率；另外，肿瘤靶区上的任何两个剂量分布，如果它们引起相同的放射生物学效应，使肿瘤内存活的克隆细胞数相同，则认为这两个剂量分布等效。在这两个假设的基础上，给出EUD的概念：对于任意的剂量分布，其对应的EUD是这样一个剂量（单位：Gy），当这一剂量均匀地分布在肿瘤体积上时，可以产生相同的肿瘤克隆细胞灭活数。

Niemierko于1999年^[4]，对EUD的概念作出了扩展，提出了general EUD（gEUD）的概念，使EUD可以用于描述正常组织上的非均匀剂量分布，相应的“肿瘤克隆细胞数”也就变成了构成正常组织的细胞个数。

EUD概念的提出，最初目的是为了提供一个规范、准确而且简便的剂量描述工具，以便能更好地描述非均匀剂量在三维空间内的分布，也可以为两个不同的非均匀剂量分布给出一种定量的对比标准，而不仅仅是用一个剂量归一点或者积分、微分形式的DVH来描述。

EUD的描述公式如下：

$$EUD = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N d_i^a \right)^{1/a} \quad (3.1)$$

为了便于利用微分DVH对某一组织的EUD进行计算，可以将3.1式写为如下形式：

$$EUD = \left(\sum_{i=1}^N v_i d_i^a \right)^{1/a} \quad (3.2)$$

其中, N 对应的是一个解剖结构内的体素数目 (voxels), 这一数目应该足够大, 即体素应该足够小, 以至于可以将每个体素受到的照射剂量视为均匀剂量; v_i 和 d_i 分别对应体素 i 的百分体积和绝对剂量; a 是EUD模型中唯一的一个参数, 对应着EUD所描述解剖结构的生物学特性, $a \in (-\infty, 20]^{[4, 10]}$:

当 EUD 用来描述肿瘤靶区的等效剂量时, a 取负值, a 值越小, EUD 值受剂量冷点的影响越大, 越能避免靶区内剂量冷点的出现: 对于理论上的并型结构肿瘤, 即认为出现在肿瘤靶区上的任何一个剂量冷点都能导致肿瘤控制失败的肿瘤, $a = -50$; 对于浸润性强的肿瘤, $a = -20$; 对于对放射线中度敏感的肿瘤, $a = -5$;

当 EUD 用来描述正常组织时, a 取正值, 对于串型器官 (如脊髓、直肠等), $a \in (0, 20]$, 且 a 值越大, EUD 对落在器官上的热点更敏感; 对于并型器官 (如肺、肝、肾等), $a \in (0, 1)$, 且 a 值越小, EUD 对落在器官上的较大体积百分比的冷点区域更敏感;

当 $a \rightarrow +\infty$ 时, $EUD_a(d_i)$ 接近 d_i 的最大剂量点;

当 $a \rightarrow -\infty$ 时, $EUD_a(d_i)$ 接近 d_i 的最小剂量点;

当 $a \rightarrow 0$ 时, $EUD_a(d_i)$ 接近 d_i 的几何平均值, 即 $EUD_a \rightarrow \left(\prod_{i=1}^N d_i \right)^{1/N}$

当 $a=1$ 时, 公式 3.2 就变成了计算均匀剂量 D_{mean} 的数学表达式

3.3 EUD模型在IMRT中的应用基础

Wu等^[7]在 2002 年报道了用EUD作为IMRT优化过程中的约束条件构建目标函数, 并且对其性能和作用进行了评估。Wu认为, 如果仅使用基于剂量或者剂量-体积的目标函数进行IMRT优化, 不能充分反映肿瘤或正常组织对射线的非线性反应, 特别是当肿瘤或者正常组织上的剂量为非均匀分布时尤为如此。比如, 如果肿瘤内的一个体素或者很少量体素接受到一个非常低剂量的照射, 这种情况在传统的IMRT优化目标函数中没有显著的体现, 不会影响到优化过程, 而实际上这种情况会降低肿瘤的控制概率 (TCP)。换句话说, 传统的基于剂量-体积约束条件 (物理准则) 的优化过程, 关注的是实际和目标剂量的差异, 而不是对肿

瘤控制概率和正常组织损伤概率的影响。

Wu等^[8]随后在 2003 年,对前期工作进行了扩展,构建了同时包括EUD和物理准则约束条件的IMRT优化目标函数,利用物理准则约束条件更直观的特点,对生物准则优化得到的结果进行微调(fine-tuned),以获得最佳的IMRT计划。文章通过前列腺癌和头颈部肿瘤两组实际患者计划数据,并对比了物理准则和生物准则两种约束条件优化得到的计划差别。结论认为,用EUD生物准则作为优化条件得到的IMRT计划更好地保护了靶区周围正常组织,而肿瘤靶区覆盖情况与物理准则相似,但靶区内的均匀性有略微的下降。在此基础上再通过加入物理准则对计划进行微调,可以得到比单纯用生物准则更好的剂量分布,且优化所消耗的时间显著少于单纯使用物理准则的情况。

Pinnacle³ TPS (Philips Medical Systems) 是一种在国内外均得到广泛应用和认可的商业放射治疗计划系统,其中的调强放疗计划设计模块即采用了Wu等^[7,8]提出的目标函数构造方法,为用户留有接口,可以在优化过程中加入EUD作为构成目标函数的约束条件,其中,对于肿瘤靶区,可以设置最小EUD和Target EUD以限制优化过程中肿瘤区域不要出现冷点,对应的参数 a 则应取负值;对于正常组织,可以设置最大EUD以限制优化过程中对正常组织的保护,对应的参数 a 则应取正值。对不同的正常组织, a 值的取值范围也应当有所区别,具体参见 3.2 节。

3.4 EUD模型在前列腺癌调强放疗中的应用研究

在前期工作中,我们根据随访数据,拟合得到了前列腺癌放疗引起的直肠和膀胱晚期损伤对应的模型参数,以及与并发症存在显著相关性的剂量-体积预测因子。因此,我们希望借助 Pinnacle 计划系统提供的生物优化模块作为实验平台,将前期工作中拟合得到的经验值应用于实际的 IMRT 计划设计过程中,用实验数据展示 EUD 在前列腺癌调强放疗中所能发挥的作用。

3.4.1 实验目的及可行性分析

与其他正常组织一样,膀胱出现放疗并发症与受到照射的剂量-体积参数有着密切的关系,但与直肠不同的是,不同的研究结果间还存在着较大的分歧,对于膀胱的剂量学特性尚不清晰。

多数研究给出的结果,认为膀胱表现出小体积效应,对高剂量区敏感,为串型器官。例如Cheung等^[11]认为,当一个膀胱小体积范围接受了高于 78-80Gy的剂量,则这一剂量-体积关系是产生晚期泌尿生殖系统并发症的高危因素。一些研究发现^[12-18],造成排尿功能障碍的主要机制之一,取决于一个“小”体积的照射,

例如膀胱的底部不可避免地在前列腺癌放疗中受到较高剂量的照射。与上述研究结论相呼应的是,本文的研究结果中,也通过一元回归分析找出了处方剂量(总剂量)和最大点剂量与膀胱放疗并发症的显著相关性。

也有一部分研究结果,认为膀胱表现出大体积效应即并型器官特点。Marks等^[19]发现膀胱的大部分体积可以接受大约 30-50Gy的照射,如果小体积膀胱组织受到了 60-65Gy剂量的照射,则出现严重并发症的概率相当低;当整个膀胱组织受到将近 50-60Gy剂量照射时,整个膀胱出现功能障碍的风险开始增加,这时,即使膀胱最大剂量点的剂量很低,也可能有严重的放疗并发症出现。Harsolia等^[20]也发现针对膀胱慢性并发症,存在着一组大范围的膀胱壁剂量-体积预测因子,囊括了从 V_{10} ~ V_{82} 的剂量-体积对应点。本文的研究结果中,一元回归分析结果也给出了 V_{3-7} , V_{34-80} 这样一组广泛的剂量-体积相关因子,认为膀胱组织并发症对这样一组较大范围的剂量-体积预测因子具有敏感性,表现出了并型器官特性,处于低剂量区的膀胱组织也应当引起医生和物理师的关注。

从上述两点来看,本研究结果从两方面都找到相似的理论依据,即膀胱既表现出串型器官的特点,对高剂量区域敏感,也表现出并型器官特点,对广泛的低剂量区也敏感。经过检索文献,我们找到了Harsolia等^[20]的研究结果,该文章一方面认为膀胱剂量大于 78-80Gy时晚期并发症风险增高,另一方面也找到一组与膀胱慢性并发症相关的剂量-体积因子(V_{10-82})。基于上述诸多研究结果,我们猜想,造成膀胱组织同时表现出串、并型结构特点的原因,可能是由于膀胱自身的解剖学特点决定的。如图 2.16 (a) ^[21]所示,在前列腺癌放疗中,膀胱下部与前列腺靶区相邻,因为靶区PTV是在前列腺GTV的基础上向三维方向外扩出一个边界,有一部分膀胱壁甚至会被包绕在PTV里面,如图 2.16 (b),因此必定有一部分膀胱壁受到高剂量的照射,这一剂量甚至可能高于处方剂量;又由于膀胱的结构决定了一定有一部分膀胱壁远离前列腺靶区,而这一部分体积占膀胱总体积的绝大多数,因此有较大体积的膀胱壁受到的只是低剂量照射。我们猜想,当膀胱并发症与高剂量点存在相关性时,是由于靠近靶区的膀胱壁组织受到了损伤,使膀胱表现出并发症症状;相反,当膀胱并发症与较广泛的低剂量区域相关时,是由于远离靶区的膀胱壁受损,使膀胱表现出并发症症状。

因此,本实验旨在利用前期研究得到的结果和经验,针对膀胱组织表现出的特点设置不同的 EUD 参数值来约束膀胱剂量,考察 EUD 模型作为生物学约束条件参与到前列腺癌 IMRT 计划优化过程中所能起到的作用。

3.4.2 实验材料与方法介绍

选取 53 例在法国 Centre Eugène-Marquis 癌症中心接受 IMRT 调强放疗的前

列腺癌患者数据，所有 53 例患者均遵从法国 GETUG 组织协议，接受了相同的放疗方案：处方剂量均为 80Gy，常规分割 2.0Gy/次，每周五次；治疗分为 Phase A 和 Phase B 两部分，首先是 Phase A 阶段，靶区（PTV1）包括前列腺（GTV）和精囊腺（CTV），以 2.0Gy/次的剂量照射 23 次，共 46Gy，然后是 Phase B 阶段，靶区（PTV2）缩野，仅照射前列腺（GTV），以 2.0Gy/次的剂量照射 17 次，共 34Gy；对于前后两个阶段的治疗即 Phase A 和 Phase B，放疗计划设计均采用 18MVX 线，布置相同的五个照射野，角度分别为 36° 、 100° 、 180° 、 260° 和 324° ，分布方向如图 3.1 所示：

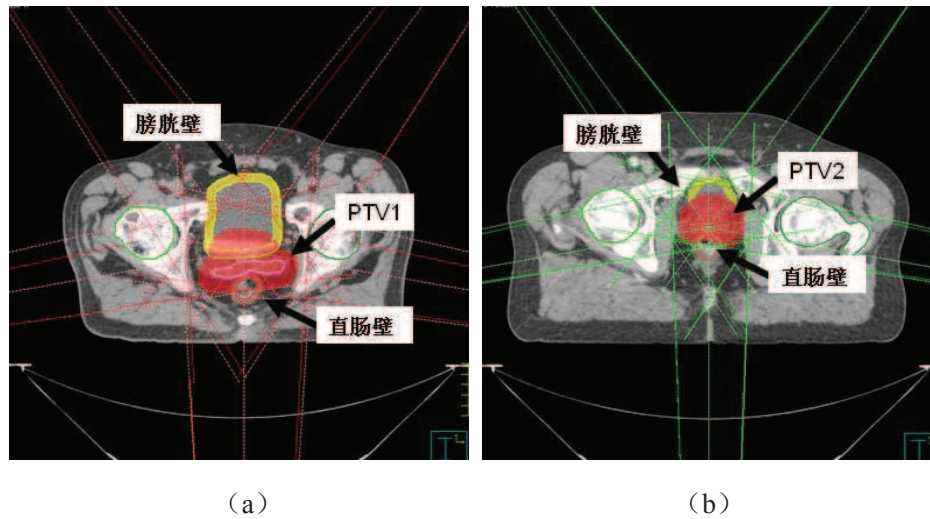


图 3.1 前列腺癌 IMRT 调强放疗照射野分布图 (a) Phase A (b) Phase B

图中红色区域为 Phase A 和 Phase B 两阶段分别对应的靶区 PTV1 和 PTV2，黄色区域为膀胱壁，勾画原则为膀胱外壁向内扩展 7mm 形成的环带，棕色区域为直肠壁，勾画原则为直肠外壁向内扩展 5mm 形成的环带。

对于每一例患者，其原有实施治疗的计划均通过剂量-体积约束条件即物理准则设置优化目标函数，设置原则遵从 GETUG 组织给出的剂量约束及评价指标，包括：

前列腺（GTV）：最小剂量不低于处方剂量的 90%，保证 95%前列腺体积接受不小于 95%的处方剂量；

直肠壁：最大剂量不高于 76Gy， $V_{72} < 25\%$ ；

膀胱壁：最大剂量不高于 80Gy， $V_{70} < 50\%$ ；

两侧股骨头： $V_{55} < 5\%$ 。

需要注意的是，对于直肠和膀胱的“最大剂量”指的是 1.8cc 体积正常组织拥有的最大剂量，而不是 DVH 统计结果中直接给出的某一个剂量计算单元的最大

剂量。

第一阶段 Phase A 和第二阶段 Phase B 计划设计的剂量-体积约束条件如图 3.2 (a) 和 (b) 所示：

ROI	Type	Constrain	Target cGy	% Volume	% Variation	Weight
ptv 1	Min Dose	<input type="checkbox"/>	4370			30
ptv 1	Uniform Dose	<input type="checkbox"/>	4600			10
paroi rectale	Max Dose	<input type="checkbox"/>	4300			10
paroi rectale	Max DVH	<input type="checkbox"/>	4000	10		1
paroi rectale	Max DVH	<input type="checkbox"/>	2000	40		1
paroi vesicale	Max Dose	<input type="checkbox"/>	4500			2
Tissus sains	Max Dose	<input type="checkbox"/>	2000			5

(a)

ROI	Type	Constrain	Target cGy	% Volume	% Variation	Weight
ptv 2	Min Dose	<input type="checkbox"/>	7600			60
ptv 2	Uniform Dose	<input type="checkbox"/>	8000			10
paroi rectale	Max Dose	<input type="checkbox"/>	7300			10
paroi rectale	Max DVH	<input type="checkbox"/>	4700	10		1
paroi rectale	Max DVH	<input type="checkbox"/>	3000	40		1
paroi vesicale	Max Dose	<input type="checkbox"/>	7800			2
Tissus sains	Max Dose	<input type="checkbox"/>	3500			5

(b)

图 3.2 Pinnacle 计划系统剂量-体积约束条件设置示例 (a) Phase A (b) Phase B

ptv1: 前列腺加精囊腺, ptv2: 前列腺, paroi rectale: 直肠壁, paroi vesicale: 膀胱壁, Tissue sains: 剂量限制区域

这里给出的只是 GETUG 组织推荐的约束条件示例，具体针对每一个患者，由于其靶区周围正常组织和靶区的形态都会有所不同，在优化的过程中应当根据每一次优化得到的结果进行反复调试（trial-and-error），包括调整目标剂量和权重。

优化过程的其他参数如下图 3.3 所示，

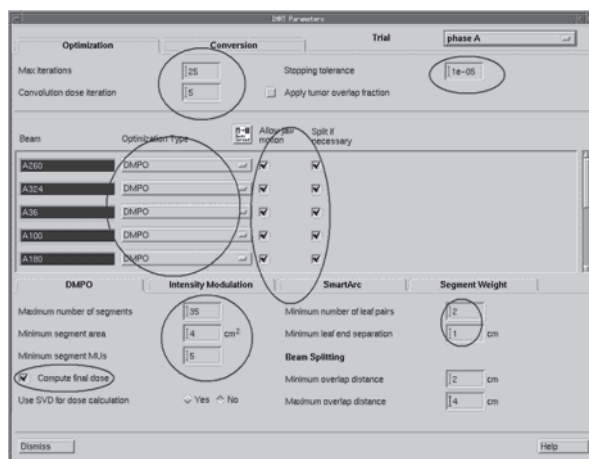


图 3.3 Pinnacle 计划系统优化参数设置界面

其中包括设置优化过程的最大迭代次数 25，卷积剂量迭代次数 5，优化停止的耐受限度 $1e-05$ ，优化类型 DMPO（direct machine parameter optimization，直接射野优化），最大子野数 35 个，最小子野面积 4cm^2 ，最小子野跳数 5MUs，最小 MLC 叶片对数 2，最小叶片端分离距离 2cm，以及其他一些可选项。所有患者的 IMRT 优化均遵从这些设置值。

实验方案如下：

（1）对于每一例患者，将其原有膀胱壁的勾画区域，以 PTV1 外扩 5mm 区域为边界，分为远靶区域膀胱壁（ves ext）和近靶区域膀胱壁（ves int），其中针对膀胱远靶区域，认为其并发症的出现与较大体积范围内的低剂量区相关，表现出大体积效应，参考 Burman^[22]给出的 $n=0.5$ 的结果，设置 EUD 参数值 $a=2$ ，针对膀胱近靶区域，认为其并发症的出现与较小体积上的高剂量区相关，表现出小体积效应，参考本文前期研究拟合得到的膀胱并发症模型参数值 $n=0.09$ ，设置 EUD 参数值 $a=10$ ；

（2）保留每位患者原有计划不变，作为物理准则优化组；

（3）为每位患者设计生物准则优化计划：首先，复制 Phase A 计划“Plan A”，保持所有计划参数不变，仅将给予膀胱壁（paroi vesicale）的物理约束条件（Max Dose）分别更换为针对膀胱远靶区域 ves ext 和膀胱近靶区域 ves int 的两个 EUD 约束条件（Max EUD），分别设置 EUD 模型参数 a 的值为 2 和 10，如图 3.4（a）所示，进行计划优化，得到计划“Plan A+EUD”；然后，复制计划“Plan A+EUD”更名为“Plan B+EUD”，将处方剂量改为 $2.0\text{Gy} \times 17$ 次，并增加与“Plan A+EUD”相同的五个野，更改优化约束条件中各组织的约束剂量-体积和 EUD 约束信息，如图 3.4（b）所示，进行计划优化；在开始新的优化之前，将“Plan B+EUD”中针对 Phase A 的五个野的优化方式设置为“None”，即不再参与优化并保持原有 Phase A 的照射

强度和跳数，仅对刚刚添加的五个新野设置优化方式为DMPO并执行优化过程。为了体现EUD约束条件在IMRT中的作用，上述生物准则优化过程仅对EUD约束条件（Max EUD）的目标剂量和权重进行调整，如果优化得到的剂量分布导致直肠受量有所增加的话，再仅针对直肠增加一个EUD约束条件，选择EUD参数 $a=5^{[23]}$ ，以此确保降低膀胱剂量的同时不对直肠造成更多的损伤。

（4）由于“Plan B+EUD”才是患者最终需要执行的计划，因此，我们仅对比用物理准则优化的“Plan B”和用含生物准则优化的“Plan B+EUD”。按照 GETUG 给出的各器官剂量-体积约束条件，统计 53 例患者上述两个计划中各器官的 DVH 信息，并计算靶区的适形度指数（conformal index, CI）、均匀性指数（homogeneous index, HI），用配对 T 检验（paired T test）分析物理准则和生物准则在得到的计划指标方面的差异，认为 $p<0.05$ 为差异显著。适形度指数和均匀性指数的计算公式分别如式 3.3 和式 3.4 所示：

$$CI = \frac{V_{t,ref}}{V_t} \cdot \frac{V_{t,ref}}{V_{ref}} \quad (3.3)$$

$$HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_p} \times 100\% \quad (3.4)$$

适形度指数描述了参考等剂量线曲面与靶区包绕的关系，其中 V_t 为靶区体积， $V_{t,ref}$ 为参考等剂量线曲面所包绕的靶区体积， V_{ref} 为参考等剂量线曲面所围成的三维空间体积，CI 值范围是 0~1，值越大，适形度越好^[24]；均匀性指数描述了靶区内部剂量分布的均匀程度，是衡量一个计划质量的标准之一^[25]，式 3.4 中， D_2 指仅 2% 的靶区体积接受到的剂量， D_{98} 指 98% 的靶区体积接受到的剂量，所以 D_2 和 D_{98} 分别指代落在靶区上的最大和最小剂量，而 D_p 为处方剂量。因此，HI 值的范围是 0~1，值越小，均匀性越好^[26]。

ROI	Type	Constrain	Target cGy	% Volume	% Variation	Weight	Objective Value	a	gEUD
ptv1	Min Dose	<input type="checkbox"/>	4370			30	0.00121456		
ptv1	Uniform Dose	<input type="checkbox"/>	4600			10	0.00410941		
paroi rectale	Max Dose	<input type="checkbox"/>	4300			10	0.00114009		
paroi rectale	Max DVH	<input type="checkbox"/>	4000	10		1	0.000321042		
paroi rectale	Max DVH	<input type="checkbox"/>	2000	40		1	0.000133275		
ves int	Max EUD	<input type="checkbox"/>	4500			2	--	10	--
Tissue sains	Max Dose	<input type="checkbox"/>	2000			5	--		
ves ext	Max EUD	<input type="checkbox"/>	1900			4	0.000154683	2	1926.42
paroi rectale	Max EUD	<input type="checkbox"/>	3100			3	--	5	--

(a)

ROI	Type	Constrain	Target cGy	% Volume	% Variation	Weight	Objective Value	a	gEUD
ptv2	Min Dose	<input type="checkbox"/>	7600			60	0.00249591		
ptv2	Uniform Dose	<input type="checkbox"/>	8000			10	0.00510349		
paroi rectale	Max Dose	<input type="checkbox"/>	7300			10	0.000711042		
paroi rectale	Max DVH	<input type="checkbox"/>	4700	10		1	0.0210682		
paroi rectale	Max DVH	<input type="checkbox"/>	3000	40		1	0.00293316		
ves int	Max EUD	<input type="checkbox"/>	7400			4	--	10	--
Tissue sains	Max Dose	<input type="checkbox"/>	3500			5	0.000433737		
ves ext	Max EUD	<input type="checkbox"/>	3000			4	0	2	2997.19
paroi rectale	Max EUD	<input type="checkbox"/>	5200			4	0.000646502	5	5347.82

(b)

图 3.4 用 EUD 生物准则设置 Phase A 和 Phase B 的优化约束条件

(5) 为了保证使用了 EUD 生物准则后不影响放疗效果，对于每一例患者的两组放疗计划，分别计算靶区（PTV2）的肿瘤控制概率（TCP）值，并将两组 TCP 值进行配对 T 检验（paired-samples T test），观察使用生物准则优化后，正常组织剂量的下降是否对肿瘤的控制产生显著影响。

Hoffman等^[27]在 2008 年的文献中引用了Fowler^[28]在 1989 年提出的TCP公式，并证明了该公式为非凸函数，形式如下

$$TCP_{LQ}(D) = \exp \left[-N_{clo} \sum_{k=1}^N v_k SF_{LQ}(D_k) \right] \quad (3.5)$$

$$SF_{LQ}(D_k) = \exp(-\alpha D_k - \beta D_k^2 / n) \quad (3.6)$$

其中， N_{clo} 为靶体积内肿瘤克隆细胞数， $SF_{LQ}(D_k)$ 表示接受剂量为 D_k 的照射后肿瘤克隆细胞存活率； v_k 是与 D_k 相对的体积单元，分别描述了一个体素的体积和剂量； α 和 β 分别是不可修复损伤因子和亚损伤因子，二者的比值 α/β 反应了不同肿瘤或正常组织对不同分次剂量的敏感性，详见本文第 5 章 5.2 节； n 为分次照射次数。在实际计算时，借鉴Wang等^[29]文献报道的结果，采用克隆细胞数 $N_{clo} = 138$ ；参考Fowler等^[30]给出的结果， α 和 β 的值分别选用 $\alpha = 0.0391$ 和 $\beta = 0.0263$ ，即 $\alpha/\beta=1.49$ 。

3.4.3 实验结果

53 例患者靶区和正常组织平均 DVH 曲线如下图 3.5 所示

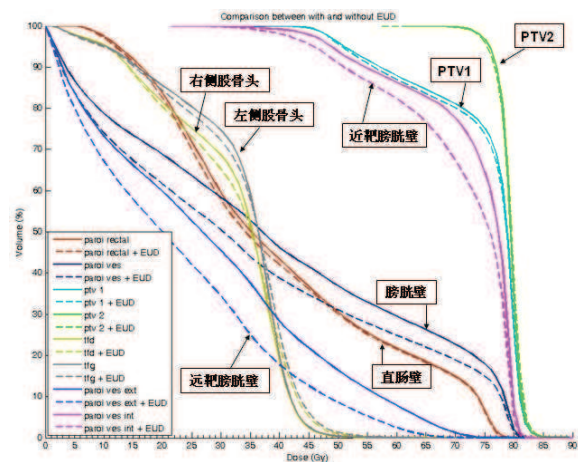


图 3.5 53 例患者平均 DVH 图 图中实线是用物理准则优化得到的‘Plan B’中各组织剂量分布 DVH 曲线、虚线是按照 3.4.2 节所述方案使用 EUD 因子优化得到的‘Plan B+EUD’各组织剂量分布 DVH 曲线

通过观察，图中最显著的差异来自膀胱壁、膀胱内壁和膀胱外壁三组曲线，使用 EUD 优化得到的曲线显著低于传统模式的物理准则优化结果；直肠剂量也并没有受到影响，甚至在 10~45Gy 的剂量区间内，直肠受照射相对体积有所降低；而由此带来的代价：一方面，前列腺靶区（PTV2）剂量有略微的降低，可以看到，在 75~80Gy 剂量区间内，前列腺靶区 PTV2 虚线与实线有略微的差异，EUD 准则得到的 PTV2 上该剂量段的相对体积略低于物理准则结果；另一方面，两侧股骨头在 40~50Gy 高剂量区的受照射体积有较为显著的增加；前列腺及精囊腺预防照射区 PTV1 的剂量线在大于 50Gy 的剂量区间有略微的下降，但是 PTV1 是第一阶段放疗的靶区，处方剂量为 46Gy（2.0Gy×23 次），因此，在大于 50Gy 的剂量区间两条曲线出现差异不影响肿瘤的控制。

为了更准确地分析物理准则和 EUD 生物准则得到的两组优化结果，参考 GETUG 给出的对前列腺癌放疗各组织剂量约束条件，对各组织剂量-体积因子进行统计分析 & 配对 T 检验，结果如下表 3.1 所示：

表 3.1 对照物理准则和 EUD 生物准则应用于前列腺癌放疗计划优化结果对比 *[¶] $V_{43.7}$ 和 V_{76} 分别对应剂量不小于 95% 处方剂量的相对体积，[£]最大剂量指的是 1.8cc 体积受到的最大剂量，[§]3yb23（5yb23）代表膀胱在 3（5）年随访时间点上出现大于等于二级并发症，[#]3yb1ee（5yb1ee）代表膀胱在 3（5）年随访时间点上出现出血并发症

组织名称	指标名称	物理准则（Plan B）	EUD 准则（Plan B+EUD）	p 值
PTV1	$V_{43.7}^{*}$	99.78±0.38%	99.76±0.37%	0.28
PTV2	D_{min}	91.25±1.90%	90.89±1.91%	0.002
	$V_{76}^{¶}$	94.47±2.22%	93.19±2.34%	<0.001
	CI	0.73±0.04	0.93±0.02	<0.001
	HI	0.11±0.02	0.12±0.02	<0.001
直肠壁	$D_{max}^{£}$	75.19±1.08 Gy	75.05±1.16 Gy	0.044
	V_{72}	12.95±3.67%	12.72±3.57%	0.035
	EUD（a=5）	54.91±2.24 Gy	54.67±2.21 Gy	0.002

膀胱壁	D_{\max}^{f}	79.70±0.45 Gy	79.45±0.49 Gy	<0.001
	V_{70}	22.66±11.85%	18.88±10.63%	<0.001
	D_{mean}	39.40±12.50 Gy	35.04±12.35 Gy	<0.001
	NTCP 3yb23 [§]	16.68±6.16%	14.48±5.73%	<0.001
	NTCP 3ybblee [#]	7.16±3.76%	5.88±3.36%	<0.001
	NTCP 5yb23 [§]	20.15±6.61%	17.75±6.27%	<0.001
	NTCP 5ybblee [#]	10.38±6.20%	8.36±5.34%	<0.001
膀胱壁 远靶区域	EUD (a=2)	32.83±8.55Gy	26.88±8.33Gy	<0.001
膀胱壁 近靶区域	EUD (a=10)	72.88±3.34Gy	70.82±3.68Gy	<0.001
右股骨头	V_{55}	0.04±0.20%	0.21±0.60%	0.015
左股骨头	V_{55}	0.06±0.24%	0.30±1.14%	0.049
MU	Phase A	430±73	470±69	<0.001
	Phase B	493±71	528±103	0.002

从表 3.1 可以看出, 使用了 EUD 生物准则约束膀胱剂量得到的计划“Plan B+EUD”, 在以下多项指标中显著优于物理准则计划“Plan B”, 包括:

(1) PTV2 的适形度指数 CI;

(2) 直肠壁最大剂量、 V_{72} 、和直肠 EUD 值, 这里直肠 EUD 值的计算采用的参数‘a’值与 EUD 优化约束函数中的参数值相同;

(3) 膀胱壁最大剂量、 V_{70} 、平均剂量和 NTCP 值, 这里对膀胱 NTCP 值的计算, 分别选取了在 3 年和 5 年随访时间点上膀胱出现大于等于二级并发症和出现并发症的概率, 模型参数从本文第二章拟合结果中选取, 参见表 2.9 和表 2.10;

(4) 膀胱壁远靶区域和膀胱壁近靶区域 EUD 值, 计算参数‘a’值与 EUD 优化约束函数中设置的参数‘a’值相同;

在下述指标中, 使用 EUD 生物准则的计划反倒降低了计划质量, 包括:

(1) PTV2 的最小剂量、 V_{76} 和均匀性指数 HI;

(2) 右侧股骨头和左侧股骨头的 V_{55} ;

(3) 计划总跳数 (MU);

另外, PTV1 的 $V_{43.7}$ 指标, 两种计划优化方案结果间无显著性差异 ($p=0.28$)。

上述指标的变化中, 唯一可能使临床医生无法接受的是 EUD 生物准则计划降低了 PTV2 的剂量, 虽然从图 3.5 中 PTV2 的曲线变化上观察, 两者差异很小, 如果该 DVH 对比图是针对某一例患者的放疗计划评估结果, 医生和物理师通常会忽略这一差异而选择有效降低正常组织剂量的计划 Plan B+EUD, 但是配对 T

检验的结果显示两者统计结果有显著差异。

为了从根本上量化这一差异对放疗收益的影响，计算每一例患者两种计划方案给出的 PTV2 靶区计算肿瘤控制概率（TCP），并对两组 TCP 值进行配对 T 检验。53 例患者 TCP 值分布情况如下图 3.6 所示

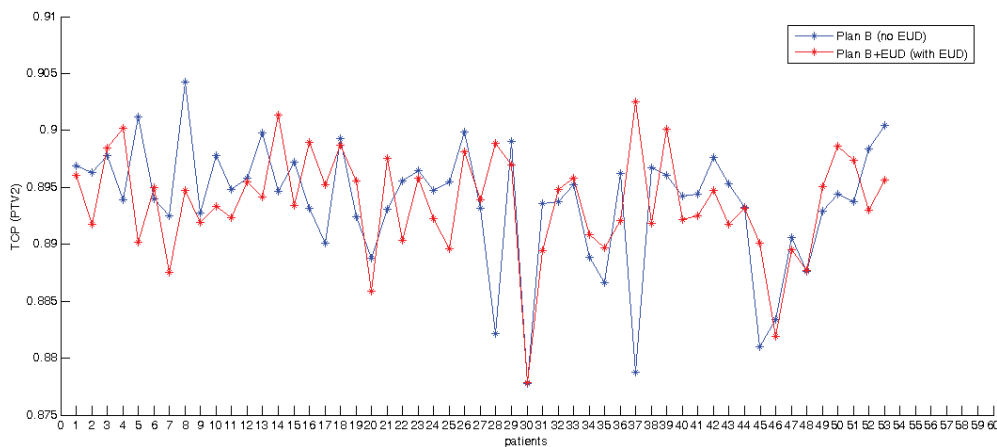


图 3.6 53 例患者 TCP 分布图

其中，物理准则组和 EUD 准则组 TCP 均值分别为 $89.37\% \pm 0.54\%$ 和 $89.36\% \pm 0.46\%$ ，配对 T 检验结果 $t=0.044$ ， $p=0.965$ ，认为两组 TCP 值无显著差异。

为了对实验有一个更全面的认识，我们也给出 53 例患者利用 EUD 准则组在 Phase A（Plan A+EUD）和 Phase B（Plan B+EUD）先后两个阶段计划的目标值和权重的平均值，如下表 3.2（a）和（b）所示

表 3.2 53 例患者在（a）Phase A 和（b）Phase B 两阶段优化目标平均值 图中各组织颜色与图 3.5 相同组织颜色相对应
paroi rectal 为直肠壁，Tissus sains 为剂量成形组织，paroi ves int 为近靶区膀胱壁，paroi ves ext 为远靶区膀胱壁

Objective functions for Phase A (46Gy)					
ROI	Type	Target cGy	Volume	Weight	a
ptv1	Min Dose	4350	-	40	-
ptv1	Uniform Dose	4600	-	10	-
paroi rectale	Max Dose	4300	-	10	-
paroi rectale	Max DVH	4000	13	3	-
paroi rectale	Max DVH	2050	40	1	-
Tissus sains	Max Dose	2140	-	5	-
paroi ves int	Max EUD	4170	-	3	10
paroi ves ext	Max EUD	1730	-	4	2.0
paroi rectale	Max EUD	3360	-	3	5

（a）

Objective functions for Phase B (80Gy)					
ROI	Type	Target cGy	Volume	Weight	a
ptv2	Min Dose	7440	-	70	-
ptv2	Uniform Dose	8000	-	10	-
paroi rectale	Max Dose	7200	-	10	-
paroi rectale	Max DVH	4650	14	1	-
paroi rectale	Max DVH	3170	40	1	-
Tissus sains	Max Dose	3660	-	5	-
paroi ves int	Max EUD	7200	-	4	10
paroi ves ext	Max EUD	2900	-	4	2.0
paroi rectale	Max EUD	5310	-	4	5

(b)

3.4.4 实验结论

对上述实验结果进行总结，得出以下结论：

对近靶区和远靶区两部分膀胱壁组织使用了不同的 EUD 参数设置约束函数得到的优化结果，有效降低了膀胱剂量，而且利用前期工作拟合得到的 NTCP 模型参数预测 3 年和 5 年随访时间膀胱出现两组晚期并发症的概率，均有两个百分点的降低，且改善效果明显 ($p < 0.001$)。从下图 3.7 的剂量分布曲线对比中，可以体现 EUD 约束条件是如何降低膀胱受照射剂量的：对靠近靶区的膀胱壁（箭头所指玫红色区域）设置‘ $a=10$ ’，体现膀胱壁对高剂量的敏感，对这一约束条件加权重后，落在这一部分膀胱壁上的高剂量线（红色剂量线）被“推”出了膀胱壁区域，类似的情况在远靶区膀胱壁区域也有所体现。

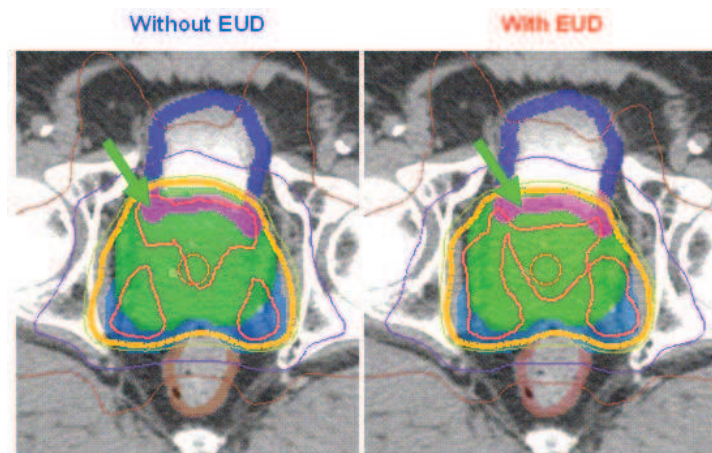


图 3.7 从断层图像对比物理准则和生物准则优化结果剂量分布曲线

生物准则优化的计划没有统一对直肠壁加 EUD 约束条件，而只是在膀胱使用 EUD 约束条件后导致直肠剂量有所升高的情况下，再对直肠壁加一个“最大 EUD”条件进行控制，从效果上来看也达到了我们的目的，膀胱剂量得到显著降

低的同时，直肠剂量没有受到影响，反倒在一定程度上有所下降。

实验结果中，前列腺靶区PTV2 的高剂量区体积有所减少，这是引起课题组高度关注的一个变化，为此我们也翻阅了文献，Wu等^[7, 8]在提出了将EUD作为约束条件构造目标函数的思想时，就通过实验发现了这一特点，EUD作为约束条件参与IMRT优化后，靶区剂量将会受到较大的影响，体现在处方剂量区域曲线有所下降，而高剂量区（热点）相对体积将有所上升，最直接的影响是靶区内的剂量均匀性降低，这一结果从图 3.7 中也可以直观地看出，高剂量区（红色剂量线）被“推”出膀胱壁组织后，都聚集在了一个更小的靶区范围内，因此剂量均匀性会有所降低。Li等^[31]在对比了Monaco、Pinnacle和Eclipse三种商业计划系统生物优化模块的对比实验结果后，也发现使用生物因子参与IMRT优化，靶区剂量均匀性将显著降低，难以控制靶区DVH曲线与单纯使用物理准则时的优化结果相同。类似的结论在De Gersem^[32]的研究中也有报道。肿瘤放射治疗的根本目的是提高肿瘤控制概率（TCP）的同时降低正常组织损伤概率（NTCP），因此，我们考虑用TCP指标来量化两种优化方案得到的靶区剂量，从放疗收益的角度衡量这一差异的影响。结果显示，使用物理准则和EUD生物准则的两种计划方案得到的前列腺靶区（PTV2）的TCP值从统计学角度无显著差异，图 3.5 中PTV2 曲线的略微下降没有影响到放疗计划对肿瘤的控制，在这一基础上，EUD生物准则显著降低了膀胱受照射剂量和并发症概率，因此我们认为这一实验结果是积极有效的，能够为提高患者生存质量带来优势，提升了放疗收益；

实验结果中，两侧股骨头的 V_{55} 指标均有大幅度上升，而且差异显著（ $p < 0.05$ ），然而这一变化并不会引起放疗科临床医生的特别关注，因为从法国GETUG 组织给出的前列腺癌 IMRT 各器官受量限制条件中可以看到，股骨头的受照射上限是 $V_{55} < 5\%$ ，而本实验结果即使提升了股骨头的受照剂量， V_{55} 也都不超过 1%，因此可以认为对股骨头剂量的提升不会对患者带来不利的影响。造成股骨头剂量提升的原因，从下图 3.8 可以清晰地体现出来：针对膀胱壁的 EUD 约束条件参与到 IMRT 优化过程中，分别对靠近靶区和远离靶区的两部分膀胱壁组织进行了剂量限值，为了能达到这一约束条件，优化过程将照射强度向水平方向倾斜，一方面降低水平穿过远离靶区的部分膀胱壁组织的照射强度，另一方面把落在靶区内部膀胱壁上的热点区域“推”到靶区其他区域，如图 3.7 所示，通过这种方式来达到降低膀胱壁整体受照射剂量的目的。这样一来，势必增加了穿过两侧股骨头的注量强度，从图 3.8 可以看出外侧的黄色剂量线（43.7Gy）被“拉长”了，因此股骨头受照射剂量被提高了上去。但是 55Gy 的剂量线（青色）仍然围绕着 PTV2 靶区有较好的适形度，并没有扩散到两侧股骨头上，因此计划仍然在可接受的范围之内。

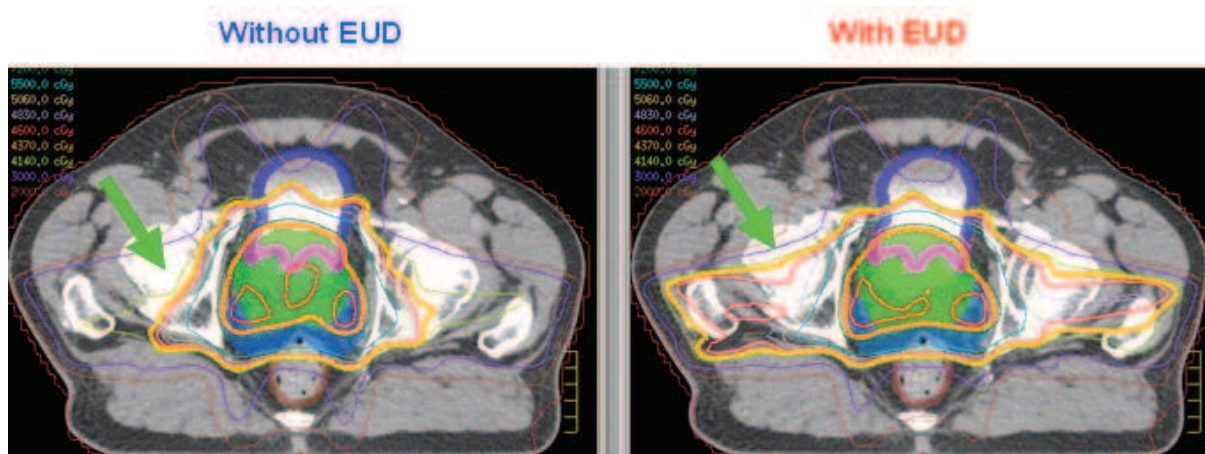


图 3.8 从断层图像剂量分布曲线对比股骨头剂量提升的原因

实验结果中的另一个显著差异出现在总跳数 (MU) 的对比上, 在处方剂量为 80Gy 的情况下, 使用了 EUD 约束条件的计划比单纯物理约束的计划多出约 40MU, 平均每个照射野方向多出 8MU。考虑造成这一结果的原因, 是为了满足对膀胱的 EUD 准则降低膀胱壁受照剂量, 将原来从前后方向射出的注量强度分散到两侧水平方向, 而前列腺所在位置恰好位于盆腔体中心, 从两侧水平方向投射的剂量需要穿过更厚的人体组织, 因此当靶区有相同的剂量沉积的情况下, 两侧水平照射野需要比前后方向更多的 MU 来达到这一要求。从整体上看, 一个前列腺癌五野 IMRT 计划有 400~500MU, 如果能为患者带来更好的治疗收益, 多出的 MU 数也是非常值得的。

3.5 本章小结

本章 3.2 节详细介绍了 EUD 模型的概念, 包括 EUD 模型的提出及其概念的扩展, 并介绍了 EUD 模型的两种数学表达形式、EUD 模型参数的取值范围及其对应的不同意义。

在此基础上, 本章 3.3 节, 结合 Wu 的研究成果, 介绍了将 EUD 设计为一种剂量约束条件, 使之参与到 IMRT 计划优化过程中, 而且可以通过调整不同的 EUD 参数值, 使这一约束目标既可以针对靶区组织, 也可以针对不同生物结构效应的正常组织。

本章 3.4 节, 以来自法国的 53 例前列腺癌患者调强放疗计划为基础, 以 Pinnacle TPS 为平台, 设计实验, 利用前期工作中拟合得到的膀胱和直肠并发症 NTCP 预测模型参数, 将 EUD 模型应用于前列腺癌放疗计划优化过程中, 根据膀胱壁组织解剖结构上的特点, 将膀胱壁组织分为远离靶区和靠近靶区两部分, 并设置不同的 EUD 模型参数和约束条件。实验结果证明, 用 EUD 作为约束条件在前列腺癌 IMRT 计划中可以显著地降低膀胱受照射剂量, 减少膀胱组织放疗

并发症的出现，同时未增加直肠受量，也保证了靶区肿瘤控制概率（TCP）无显著变化，总体上提高了前列腺癌的治疗收益。

3.6 本章创新点

将膀胱壁组织按照其解剖结构的特点，划分为近靶区域和远靶区域膀胱壁两部分，并根据前期工作拟合得到的模型参数，对两部分膀胱组织设置不同的 EUD 模型参数，以此，对膀胱壁设置不同的优化约束条件，在前列腺癌调强放疗计划设计中获得了显著的收益，证明了对于膀胱壁组织设置不同模型参数和约束条件的方法有效、可行。

3.7 参考文献

- [1] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21: 109-122.
- [2] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: S10-19.
- [3] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose [J]. *Med Phys*, 1997, 24: 103-110.
- [4] Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD) (Abstract) [J]. *Med Phys*, 1999, 26: 1100.
- [5] Ebert MA. Viability of the EUD and TCP concepts as reliable dose indicators [J]. *Phys Med Biol*, 2000, 45: 441-457.
- [6] Fleming C, Kelly C, Thirion P, et al. A Method for the Prediction of Late Organ-at-Risk Toxicity After Radiotherapy of the Prostate Using Equivalent Uniform Dose [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80: 608-613.
- [7] Wu Q, Mohan R, Niemierko A, et al. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52: 224-235.
- [8] Wu Q, Djajaputra D, Wu Y, et al. Intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-guided dose-volume objectives [J]. *Phys Med Biol*, 2003, 48: 279-291.
- [9] Thieke C, Bortfeld T, Niemierko A, et al. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning [J]. *Med Phys*, 2003, 30: 2332-2339.
- [10] Choi B, Deasy JO. The generalized equivalent uniform dose function as a basis for intensity-modulated treatment planning [J]. *Phys Med Biol*, 2002, 47: 3579-3589.
- [11] Cheung MR, Tucker SL, Dong L, et al. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67: 1059-1065.
- [12] Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70: 1124-1129.
- [13] Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68: 1424-1430.
- [14] Karlsdottir A, Muren LP, Wentzel-Larsen T, et al. Late gastrointestinal morbidity after three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer fades with time in contrast to genitourinary morbidity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70: 1478-1486.
- [15] Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71: 330-337.

- [16] Lips IM, Dehnad H, van Gils CH, et al. High-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using daily fiducial marker-based position verification: acute and late toxicity in 331 patients [J]. *Radiat Oncol*, 2008, 3: 15.
- [17] Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, et al. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73: 685-691.
- [18] Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1250-1261.
- [19] Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 1257-1280.
- [20] Harsolia A, Vargas C, Yan D, et al. Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal radiotherapy: dose-volume analysis of a phase II dose-escalation study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69: 1100-1109.
- [21] 于金明, 殷蔚伯, 李宝生. 肿瘤精确放射治疗学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2003: 1134-1135.
- [22] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21: 123-135.
- [23] Valdagni R, Rancati T, Fiorino C. Predictive models of toxicity with external radiotherapy for prostate cancer: clinical issues [J]. *Cancer*, 2009, 115: 3141-3149.
- [24] 金大伟, 戴建荣, 李晔雄. 前列腺癌调强放疗的治疗方案比较 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2005, 14: 47-51.
- [25] Miften MM, Das SK, Su M, et al. A dose-volume-based tool for evaluating and ranking IMRT treatment plans [J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2004, 5: 1-14.
- [26] Yoon M, Park SY, Shin D, et al. A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose-volume histogram [J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2007, 8: 9-17.
- [27] Hoffmann AL, den Hertog D, Siem AY, et al. Convex reformulation of biologically-based multi-criteria intensity-modulated radiation therapy optimization including fractionation effects [J]. *Phys Med Biol*, 2008, 53: 6345-6362.
- [28] Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy [J]. *Br J Radiol*, 1989, 62: 679-694.
- [29] Wang JZ, Li XA, Yu CX, et al. The low alpha/beta ratio for prostate cancer: what does the clinical outcome of HDR brachytherapy tell us? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57: 1101-1108.
- [30] Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50: 1021-1031.
- [31] Li XA, Alber M, deasy JO, et al. The use and QA of biologically related models for treatment planning: Short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM. [J]. *Med Phys*, 2012, 39: 1386-1409.
- [32] De Gersem WR, Derycke S, Colle CO, et al. Inhomogeneous target-dose distributions: a dimension more for optimization? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44: 461-468.

第四章 生物模型在调强放疗计划优化中的应用研究

4.1 引言

调强放疗技术的出现,为肿瘤放疗医生和物理室提供了一种强大的放疗计划设计工具,它可以通过指定靶区及周围正常组织的优化目标,来控制照射剂量在人体三维空间内的分布,是一种剂量描绘(dose painting)技术。借助这种技术,对于形状复杂的肿瘤,可以通过大量的子野(sub-field)实现不同区域内不同照射强度的分布,从而提供高度的靶区剂量适形度和靶区内的剂量均匀性;对于位置特殊或周围危及器官对放射线高度敏感的肿瘤,该技术可以最大程度地降低正常组织受量,在提高患者生存质量的同时,为提升靶区处方剂量创造了可能。

目前,绝大多数放疗计划系统(TPS)仅使用剂量-体积参数作为设置IMRT逆向调强计划目标函数的唯一方法^[1-3]。如果仅使用基于剂量或者剂量-体积的目标函数进行IMRT优化,不能充分反映肿瘤或正常组织对射线的非线性反应,特别是当肿瘤或者正常组织上的剂量为非均匀分布时尤为如此。比如,如果肿瘤内的一个体素或者很少量体素接受到一个非常低剂量的照射,这种情况在传统的IMRT优化目标函数中没有显著的体现,不会影响到优化过程,而实际上这种情况会降低肿瘤的控制概率(TCP)。换句话说,传统的基于剂量-体积约束条件(物理准则)的优化过程,关注的是实际和目标剂量的差异,而不是对肿瘤控制概率和正常组织损伤概率的影响^[4]。因此,Wu等^[4]在2002年提出了用EUD作为IMRT优化过程中的约束条件构建目标函数的方法,并且对其性能和作用进行了评估。Wu等^[5]随后在2003年,对前期工作进行了扩展,构建了同时包括EUD和物理准则约束条件的IMRT优化目标函数,利用物理准则约束条件更直观的特点,对生物准则优化得到的结果进行微调(fine-tuned),以获得最佳的IMRT计划。本文也在Pinnacle TPS平台上实验了用EUD设置IMRT约束条件进行生物优化的工作,结果表明,在设计前列腺癌调强放疗计划时,将膀胱壁组织划分为近靶区部分和远靶区部分并分别给予不同的EUD模型参数,这种方法显著降低了膀胱组织的受照射剂量,降低了膀胱出现放疗并发症的概率。详细内容参见本文第三章。

等效均匀剂量(EUD)是一种将非均匀剂量分布转换为等效均匀分布剂量的生物模型,因此,对于靶区或正常组织,任何一种非均匀剂量分布都可以用这种模型来转换为一个单一的剂量描述指标,单位为Gy。本文第二章,对于前列腺癌放疗引起的直肠和膀胱并发症相关因素的分析中,等效均匀剂量都表现出与并发症的显著相关性。然而,这一相关性也只是体现了辐射剂量与并发症之间的关系。EUD与其他剂量-体积因子相似,只是一个风险预测因素,还不是一种直接描述放疗并发症的指标,无法直接体现患者出现并发症的概率。

本文第二章内容中，研究了六种 NTCP 模型，通过实验我们认识到，无论是对于前列腺癌放疗中引起的直肠和膀胱晚期损伤，还是非小细胞肺癌放疗引起的急性食管炎，NTCP 都表现出高度的相关性，而 NTCP 不同于 EUD 的是，它直接描述了患者正常组织受损伤的情况，是评价一个放疗计划质量的根本指标。因此，如果能将 NTCP 作为 IMRT 优化的约束条件构造目标函数，才能使调强计划真正地实现降低正常组织损伤的最终目标。

本章首先介绍了调强放疗剂量计算模型，描述了构成最终剂量分布的剂量效应矩阵和强度矩阵结构，并介绍了获得剂量效应矩阵的第三方剂量计算平台；然后介绍了如何用最大剂量、最小剂量、平均剂量、剂量-体积因子等物理因素和 EUD、NTCP、TCP 等生物因素为约束条件，构造 IMRT 优化目标函数的方法，并给出了对不同约束项求偏导数的过程；最后，借助第三方射线剂量计算平台，实现了对上述物理-生物因子构建的目标函数的优化并计算了该优化结果在 CT 图像上的剂量分布，并以 NTCP 优化结果为例，分析了用生物准则优化调强放疗计划的特点。

4.2 调强放疗剂量分布图结构模型

调强放疗与三维适形放疗的最主要区别在于前者对每个照射野照射强度的调制，即通过多叶准直器（MLC）获得不同照射区域的不同照射强度图，通过这种方式，使射线在对靶区进行照射的同时，尽可能地避开靶区周围的正常组织，使得总照射剂量在达到杀灭肿瘤细胞、控制肿瘤扩散的同时，尽量降低正常组织受照射剂量，降低穿过危及器官的强度值。

调强计划获得的最终剂量分布可以描述为 $D = W \cdot x$ 的形式，

$$\begin{bmatrix} D_1 \\ D_2 \\ \vdots \\ D_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \begin{matrix} & \text{Beam1} & & \text{Beam2} & \text{Beam3} & \dots & \text{Beamk} \end{matrix} \\ w_{11} & w_{12} & \cdots & w_{1m_1} & \cdots & \cdots & \cdots & w_{1m_k} \\ w_{21} & w_{22} & \cdots & w_{2m_1} & \cdots & \cdots & \cdots & w_{2m_k} \\ \vdots & \vdots & & \vdots & & & & \vdots \\ \vdots & \vdots & & \vdots & & & & \vdots \\ w_{N1} & w_{N2} & \cdots & w_{Nm_1} & \cdots & \cdots & \cdots & w_{Nm_k} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{11} \\ x_{21} \\ \vdots \\ x_{m_1} \\ \vdots \\ \vdots \\ x_{1k} \\ \vdots \\ \vdots \\ x_{m_k} \end{bmatrix} \quad (4.1)$$

W 为剂量效应矩阵, 其含义为单位强度射束对于待照射器官所有体素的剂量贡献; x 为通量矩阵, 是所有照射野强度分布矩阵构成的列矩阵, 即各照射野方向的注量图; 式 (4.1) 描述了由 k 个射野对包含 N 个体素的剂量分布空间进行照射得到的剂量分布矩阵, 其中, 强度矩阵 x 列出了 k 个射野中每个“笔形束”的强度值, 每个射野有 m_k 个“笔形束”; 剂量效应矩阵 W 中的每一列对应强度矩阵中一个“笔形束”, 代表这个“笔形束”对 N 个体素的剂量贡献, 第 $1 \sim m_1$ 列对应射束 1 中 m_1 个“笔形束”。这样, 将剂量效应矩阵 W 和强度矩阵 x 相乘, 就得到每个射野方向不同强度在整个剂量空间中的剂量分布。

对于剂量效应矩阵 W , 我们借助美国华盛顿大学医学院开发并公开的CERR软件包作为剂量计算平台^[6], 该计算环境允许读入患者的CT图像、对靶区及正常组织的勾画轮廓 (RTStructure文件) 以及照射野等中心参数等 (RTPlan文件), 允许设置相关计算参数, 包括射线能量 (6MV、18MV)、射线角度, 并需要指明众多勾画的组织中的肿瘤组织和正常组织。CERR通过加速后的经典笔形束QIB算法计算剂量效应矩阵^[7]。

强度矩阵 x 是对每个照射野强度的优化结果。强度矩阵可以通过求解不同的优化函数得到, 因此本文将在 4.3 节中详细介绍不同的目标函数构造方法。

4.3 通量图优化模型及构造优化目标函数

调强放疗计划设计的一个关键步骤, 是对靶区及其周围危及器官设置约束条件, 使得剂量分布达到医生和物理师所希望的结果, 通过设置权重来平衡各条件的重要性, 同时这些条件也作为优化过程中的约束条件用来构造优化目标函数。目标函数的结构决定了优化方法的选取, 进而决定了优化速度及优化结果。

传统放疗计划系统使用的约束条件都是在剂量-体积关系上对描述剂量分布的指标, 包括最大剂量 D_{\max} 、最小剂量 D_{\min} 、平均剂量 D_{mean} 和 DVH; 用包含生物学因子的约束条件构成的目标函数, 是近年来研究的热点和重点, 体现了个体化放疗的思想, 用到的生物学因子包括 EUD (等效均匀剂量)、NTCP (正常组织并发症概率) 和 TCP (肿瘤控制概率) 三种。

考虑到在IMRT计划设计过程中对优化速度要求较高, 因此对目标函数的优化算法尽可能在确定性方法中选择。由于生物因子中的EUD、NTCP和TCP模型结构复杂, 无法用线性关系式表达出来, 因此不能用线性规划或二次规划方法解决。我们选择速度更快而且不需要目标函数满足线性关系的梯度算法来解决含生物因子约束条件的目标函数优化问题, 具体来说, 采用的是两循环递归优化算法 (two loop recursion)^[8]: 第一步: 用线性搜索的方法确定自变量的步长 (Wolfe

conditions); 第二步: 用L-BFGS方法确定优化方向(用循环迭代法更新Hessian矩阵)。具体实现代码, 本课题借用了来自网络的开源优化工具函数fminlbfgs, 修改其中的传递变量, 使得可以优化剂量分布。

优化目标函数 f 的结构可以表示成如下形式:

$$f = \sum_{n=1}^N p_n^T f_n^T + \sum_{m=1}^M p_m^{OAR} f_m^{OAR} \quad (4.2)$$

其中, f_n^T 是第 n 个靶体积的约束函数, f_m^{OAR} 是第 m 个正常组织的约束函数(既可以是物理约束条件, 也可以是生物约束条件), p_n^T 对应第 n 个靶体积分的权重, p_m^{OAR} 对应第 m 个靶体积分的权重。

下面分别对物理因子约束函数和生物因子约束函数的结构进行描述。为了进一步提高梯度算法的下降速度, 我们需要目标函数中每一个约束函数 f 对强度矩阵 x 求偏导数, 另一方面, 为了保证优化结果是全局最优的, 我们需要保证每一个约束函数为凸函数。对于生物约束函数, 由于其都是非凸函数, 需要将其变换为等效凸函数。下文将逐一介绍物理准则和生物准则下构成的约束项变换形式及约束函数的求导过程。

4.3.1 物理因子约束函数

物理因子构成的约束函数又分为单纯剂量约束函数(包括用平均剂量 D_{mean} 、最大剂量 D_{max} 和最小剂量 D_{min} 构成的约束函数)和剂量-体积约束函数。

4.3.1.1 平均剂量约束函数

平均剂量约束函数通常用来控制靶区内剂量的均匀性, 当前均匀剂量不等于目标均匀剂量时, 约束函数起作用, 表达式为

$$f_{Dmean}^T = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (D_i - D_0)^2 \quad (4.3)$$

其中 N 为靶区内体素个数, D_i 和 D_0 分别为当前平均剂量和目标平均剂量, 对约束项 $(D_i - D_0)$ 求平方, 以此来确保约束函数为凸函数, 进而保证优化过程中得到全局最优解。约束函数 f_{Dmean} 对强度矩阵 x 求偏导数

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N (D_i - D_0) \frac{\partial D_i}{\partial x_j} \quad (4.4)$$

将式 (4.1) 代入得:

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N (D_i - D_0) w_{i,j} \quad (4.5)$$

4.3.1.2 最大剂量约束函数

最大剂量约束函数既可以限制正常组织剂量不高于目标值, 也可以限制靶区内剂量不出现热点, 表达式为

$$f_{D_{\max}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N H(D_i - D_0) \cdot (D_i - D_0)^2 \quad (4.6)$$

其中 H 为阶跃函数, 即

$$H(D_i - D_0) = \begin{cases} 1, & D_i > D_0 \\ 0, & D_i \leq D_0 \end{cases} \quad (4.7)$$

式 (4.6) 中 N 为体素个数, D_i 和 D_0 分别为当前剂量和最大给定剂量, 约束项的构造方法与式 (4.3) 相同。约束函数 $f_{D_{\max}}$ 对强度矩阵 x 求偏导数

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N H(D_i - D_0) \cdot (D_i - D_0) \frac{\partial D_i}{\partial x_j} \quad (4.8)$$

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N H(D_i - D_0) \cdot (D_i - D_0) w_{i,j} \quad (4.9)$$

4.3.1.3 最小剂量约束函数

最小剂量约束函数通常用来约束对于靶区的剂量限值, 即靶区范围内的剂量不应当低于目标值, 当前值小于目标值时, 约束函数起作用, 最小剂量约束函数表达式为

$$f_{D_{\min}}^{TAR} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N H(D_0 - D_i) \cdot (D_0 - D_i)^2 \quad (4.10)$$

式 (4.10) 中 N 为靶区内体素个数, D_i 和 D_0 分别为当前最小剂量和目标最小剂量, 约束项的构造方法与式 (4.3) 相同。约束函数 $f_{D_{\min}}$ 对强度矩阵 x 求偏导数

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N H(D_0 - D_i) \cdot (D_i - D_0) \frac{\partial D_i}{\partial x_j} \quad (4.11)$$

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N H(D_0 - D_i) \cdot (D_i - D_0) w_{i,j} \quad (4.12)$$

4.3.1.4 剂量-体积约束函数

在Wu等^[3]2000年发表的文章中, 将剂量-体积 (物理) 因子约束函数用这样一个图来描述, 如图 4.1 所示

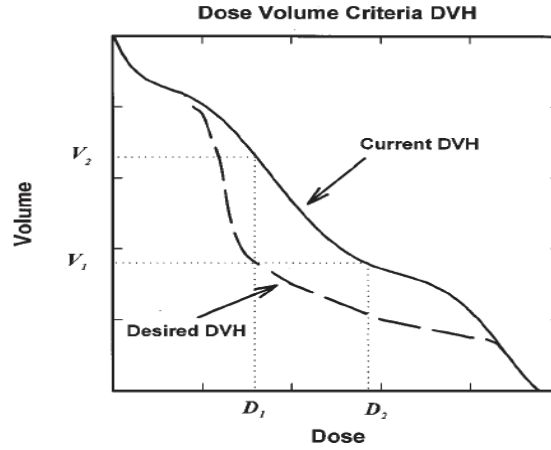


图 4.1 剂量-体积约束函数的 DVH 图示

图中实线是某正常组织目前受到的剂量辐射积分 DVH 曲线, 通过 IMRT 调强技术, 我们希望降低该组织的受照射剂量到虚线的位置, 从控制点的角度来讲, 就是希望由 $V_{D2} = V_1$ 降低到 $V_{D1} = V_1$, 因此, 我们将约束条件设置成 $V_{D1} < V_1$, 这时, 介于 D_1 和 D_2 之间的控制点都将对达成这一目标有所贡献。剂量-体积累约束函数为

$$f_{DVH} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N H(D_i - D_1) \cdot H(D_2 - D_i) (D_i - D_1)^2 \quad (4.13)$$

其中 H 为阶跃函数, 控制约束函数仅在当前剂量落在 D_1 和 D_2 之间时起到约束作

用。约束函数 f_{DVH} 对强度矩阵 x 求偏导数

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N H(D_i - D_1) \cdot H(D_2 - D_i)(D_i - D_1) \frac{\partial D_i}{\partial x_j} \quad (4.14)$$

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N H(D_i - D_1) \cdot H(D_2 - D_i)(D_i - D_1) w_{i,j} \quad (4.15)$$

4.3.2 生物因子约束函数

这里指的生物因子包括 EUD、NTCP 和 TCP，其中 NTCP 因子选用 LKB 模型结构进行描述，具体如下：

4.3.2.1 等效均匀剂量（EUD）约束函数

正如前文所述，EUD模型唯一的参数 a 决定了EUD描述组织的生物学特性。当用EUD描述正常组织的等效均匀剂量时，EUD常写为gEUD（general EUD）。Choi等^[9]证明了，当 $a \geq 1$ 时，gEUD是凸函数，可以直接用来构造约束函数，当 $a < 1$ 时，gEUD是凹函数，需求反之后用来构造约束函数。因此，gEUD约束函数为：

当 $a \geq 1$ 时

$$f_{gEUD} = H(gEUD_a(D) - gEUD_0)(gEUD_a(D) - gEUD_0) \quad (4.16)$$

其中 $gEUD_a(D)$ 为当前 EUD 值， $gEUD_0$ 为目标 EUD 值。约束函数 f_{gEUD} 对强度矩阵 x 求偏导数

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = H(gEUD_a(D) - gEUD_0) \frac{\partial gEUD_a(D)}{\partial x_j} \quad (4.17)$$

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = H(gEUD_a(D) - gEUD_0) \frac{gEUD_a(D)}{\sum_{k=1}^N N_k D_k^a} \sum_{i=1}^{N_0} D_i^{a-1} w_{i,j} \quad (4.18)$$

当 $a < 1$ 时，需要对 gEUD 求反，因此约束项符号改变，

$$f_{gEUD} = H(gEUD_0 - gEUD_a(D))(gEUD_0 - gEUD_a(D)) \quad (4.19)$$

约束函数 f_{gEUD} 对强度矩阵 x 求偏导数

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = -H(gEUD_a(D) - gEUD_0) \frac{\partial gEUD_a(D)}{\partial x_j} \quad (4.20)$$

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = -H(gEUD_a(D) - gEUD_0) \frac{gEUD_a(D)}{\sum_{k=1}^N N_k D_k^a} \sum_{i=1}^{N_0} D_i^{a-1} w_{i,j} \quad (4.21)$$

上述 EUD 约束函数的推导过程中，从式 (4.17) 到 (4.18) 和从 (4.20) 到 (4.21) 均省略了对约束项 $gEUD_a(D)$ 求偏导的推导过程，现一并推导如下。

为方便用 DVH 进行 gEUD 计算，通常 gEUD 表达为如下形式

$$gEUD_a(D) = \left[\sum_{k=1}^{N_0} v_k D_k^a \right]^{\frac{1}{a}} \quad (4.22)$$

为了便于求导，将式 (4.22) 的形式改写如下

$$gEUD_a(D) = \left[\frac{1}{N_0} \sum_{i=1}^{N_0} D_i^a \right]^{\frac{1}{a}} \quad (4.23)$$

$$\frac{\partial gEUD_a(D)}{\partial x_j} = \frac{\partial \left[\frac{1}{N_0} \sum_{i=1}^{N_0} D_i^a \right]^{\frac{1}{a}}}{\partial x_j} \quad (4.24)$$

$$\begin{aligned} &= \frac{1}{a} \left[\frac{1}{N_0} \sum_{i=1}^{N_0} D_i^a \right]^{\frac{1}{a}-1} \frac{1}{N_0} \sum_{i=1}^{N_0} \frac{\partial D_i^a}{\partial x_j} \\ &= \frac{1}{a} \frac{gEUD_a(D)}{\sum_{i=1}^{N_0} D_i^a} \sum_{i=1}^{N_0} \frac{\partial D_i^a}{\partial x_j} \\ &= \frac{gEUD_a(D)}{\sum_{i=1}^{N_0} D_i^a} \sum_{i=1}^{N_0} D_i^{a-1} \frac{\partial D_i}{\partial x_j} \end{aligned}$$

$$= \frac{gEUD_a(D)}{\sum_{i=1}^{N_0} D_i^a} \sum_{i=1}^{N_0} D_i^{a-1} w_{i,j}$$

为便于将正常组织的 DVH 信息读入 EUD 模型，再将上式改写为

$$= \frac{gEUD_a(D)}{\sum_{k=1}^N N_k D_k^a} \sum_{i=1}^{N_0} D_i^{a-1} w_{i,j} \quad (4.25)$$

4.3.2.2 正常组织并发症概率（NTCP）约束函数

本文第二章详细介绍了六种 NTCP 模型，并通过预测前列腺癌放疗引起的直肠和膀胱晚期并发症和非小细胞肺癌放疗引起的急性放射性食管炎，对六种模型进行了比较分析，从比较结果中可以看到，LKB 模型作为被最广泛接受和使用的一种 NTCP 模型，在预测不同生物特性的正常组织时，均表现出了较强的鲁棒性和准确性，而且，在可以检索到的文献中，将 NTCP 生物学因子应用于 IMRT 优化的文献中也都围绕该模型展开讨论，因此本文也对该模型在 IMRT 优化中的使用做了探讨。

LKB 模型可以表示为

$$NTCP_{LKB}(D) = \Phi\left(\frac{gEUD_a(D) - D_{50}}{mD_{50}}\right) \quad (4.26)$$

其中 Φ 为标准正态分布

$$\Phi(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^z e^{-t^2/2} dt \quad (4.27)$$

NTCP 函数较为复杂，要求约束项的构造既简洁，又能保证为凸函数。经文献检索，Hoffman 等^[10]在 2008 年证明了 $-\ln(1 - NTCP_{LKB}(D))$ 为凸函数，因此，以 $-\ln(1 - NTCP_{LKB}(D))$ 为约束项，构建 NTCP 的约束函数。

为推导方便，首先，将 NTCP 公式转换为

$$NTCP = 0.5 + \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^t e^{-x^2} dx \quad (4.28)$$

其中

$$t = \frac{gEUD_a(D) - D_{50}}{\sqrt{2mD_{50}}} \quad (4.29)$$

D_{50} 即 LKB 模型中的参数 $TD_{50}(1)$, 表示在均匀照射下, 当剂量达到 $TD_{50}(1)$ Gy 时, 将有 50% 的患者出现并发症; m 即 LKB 模型中的斜率因子‘ m ’。转换具体过程如下

$$\begin{aligned} NTCP &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx \\ &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^0 e^{-x^2/2} dx + \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^t e^{-x^2/2} dx \\ &= 0.5 + \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^t e^{-x^2/2} dx \end{aligned}$$

如果

$$t = \frac{gEUD_a(D) - D_{50}}{\sqrt{2mD_{50}}}$$

则

$$NTCP = 0.5 + \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^t e^{-x^2} dx$$

我们希望优化的结果是当前 NTCP 值‘ $NTCP$ ’小于目标 NTCP 值‘ $NTCP_0$ ’, 即

$$NTCP < NTCP_0$$

$$-\ln(1 - NTCP) < -\ln(1 - NTCP_0)$$

由此, 构造 NTCP 因子的约束函数 f_{NTCP} 求偏导, 过程如下

$$f_{NTCP} = H(\ln(1 - NTCP_0) - \ln(1 - NTCP)) \cdot (\ln(1 - NTCP_0) - \ln(1 - NTCP)) \quad (4.30)$$

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = H(\ln(1 - NTCP_0) - \ln(1 - NTCP)) \cdot \frac{\partial -\ln(1 - NTCP)}{\partial x_j} \quad (4.31)$$

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = H(\ln(1 - NTCP_0) - \ln(1 - NTCP)) \cdot \frac{1}{1 - NTCP} \frac{\partial NTCP}{\partial x_j} \quad (4.32)$$

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = H(\ln(1 - NTCP_0) - \ln(1 - NTCP)) \cdot \frac{1}{1 - NTCP} \frac{1}{\sqrt{2\pi m D_{50}}} e^{-t^2} \frac{\partial gEUD_a(D)}{\partial x_j} \quad (4.33)$$

其中，从公式（4.32）到（4.33）省略了对 NTCP 模型的求偏导过程，现推导如下

$$\begin{aligned} \frac{\partial NTCP}{\partial x_j} &= \frac{1}{\sqrt{\pi}} \frac{\partial \int_0^t e^{-x^2} dx}{\partial x_j} \\ &= \frac{1}{\sqrt{\pi}} e^{-t^2} \frac{\partial t}{\partial x_j} \\ &= \frac{1}{\sqrt{2\pi m D_{50}}} e^{-t^2} \frac{\partial gEUD_a(D)}{\partial x_j} \end{aligned} \quad (4.34)$$

其中，对 gEUD 求偏导的结果如公式（4.25）

$$\frac{\partial gEUD_a(D)}{\partial x_j} = \frac{gEUD_a(D)}{\sum_{k=1}^N N_k D_k^a} \sum_{i=1}^{N_0} D_i^{a-1} w_{i,j} \quad (4.25)$$

4.3.2.3 肿瘤控制概率（TCP）约束函数

Hoffman等^[10]在 2008 年的文献中引用了Fowler^[11]在 1989 年提出的TCP公式，并给出了其等价凸函数 $-\ln(TCP(D))$ 。由此约束项构造NTCP约束函数如下：

$$TCP_{LQ}(D) = \exp \left[-N_{clon} \sum_{k=1}^N v_k SF_{LQ}(D_k) \right] \quad (4.35)$$

$$SF_{LQ}(D_k) = \exp(-\alpha D_k - \beta D_k^2 / n) \quad (4.36)$$

其中， N_{clon} 是肿瘤靶区内的克隆细胞数， N 是 DVH 在横坐标上的采样数， $SF_{LQ}(D_k)$ 表示接受剂量为 D_k 的照射后肿瘤克隆细胞存活率； v_k 是与 D_k 相对的体积单元，分别描述了一个体素的体积和剂量； α 和 β 分别是不可修复损伤因子和亚损伤因子，二者的比值 α/β 反应了不同肿瘤或正常组织对不同分次剂量的敏感

性，详见本文第 5 章 5.2 节； n 为分次照射次数。

这里存在一个问题： v_k 是对所有晶格中的剂量分布的一个统计， v_k 和剂量分布 D 之间没有一个直接能用数学公式表达关系。因此我们要想办法消去 v_k 这个因子。 $v_k = \frac{N_k}{N_0}$ ，和其它公式中的 N_0 意义一样， N_0 为所有的晶格数； N_k 为剂量值为 D_k 的晶格数。将 $v_k = \frac{N_k}{N_0}$ 代入式 (4.35) 得

$$TCP_{LQ}(D) = \exp \left[-N_{\text{clon}} \sum_{k=1}^N \frac{N_k}{N_0} SF_{LQ}(D_k) \right] \quad (4.37)$$

将常数 $1/N_0$ 提出来得

$$TCP_{LQ}(D) = \exp \left[-\frac{N_{\text{clon}}}{N_0} \sum_{k=1}^N N_k SF_{LQ}(D_k) \right] \quad (4.38)$$

考虑上式中 $\sum_{k=1}^N N_k SF_{LQ}(D_k)$ 的物理意义为对所有点剂量值的 SF_{LQ} 值求和，因此可以写为

$$\sum_{k=1}^N N_k SF_{LQ}(D_k) = \sum_{i=1}^{N_0} SF_{LQ}(D_i) \quad (4.39)$$

这时的 TCP 公式可写为：

$$TCP_{LQ}(D) = \exp \left[-\frac{N_{\text{clon}}}{N_0} \sum_{i=1}^{N_0} SF_{LQ}(D_i) \right] \quad (4.40)$$

里面不再有 v_k 这一项。

由此，构造 TCP 的约束函数 f_{TCP}

$$f_{TCP} = H(\ln(TCP_0) - \ln(TCP_{LQ}(D))) \cdot (\ln(TCP_0) - \ln(TCP_{LQ}(D))) \quad (4.41)$$

代入式 (4.35) 和 (4.36)

$$f_{TCP} = \frac{N_{clon}}{N_0} H(\ln(TCP_0) - \ln(TCP_{LQ}(D))) \cdot \left(\sum_{i=1}^N N_k SF_{LQ}(D_i) + \ln(TCP_0) \right) \quad (4.42)$$

约束函数 f_{TCP} 对强度矩阵 x 求偏导：

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = H(\ln(TCP) - \ln(TCP_{LQ}(D))) \cdot \sum_{i=1}^N \frac{\partial SF_{LQ}(D_i)}{\partial x_j} \quad (4.43)$$

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = -\frac{N_{clon}}{N_0} H(\ln(TCP) - \ln(TCP_{LQ}(D))) \cdot \sum_{i=1}^N SF_{LQ}(D_i) (\alpha + 2\beta D_i / n) w_{i,j} \quad (4.44)$$

4.4 NTCP模型在IMRT计划优化中的应用研究

在构造了以NTCP模型为约束条件的IMRT优化目标函数后，利用fminlbfgs优化工具对每个照射野中包含的所有晶格进行强度优化得到强度矩阵 x ，将优化结果与CERR平台计算得到的剂量效应矩阵 W 相乘，得到剂量分布矩阵，如公式 4.1 所示。本文对 4.3 节推导的包括物理准则和生物准则在内的每一个目标函数都进行了优化，通过实验证明了上述目标函数推导的准确性及其在IMRT优化中的有效性。其中，对于剂量-体积约束条件（物理准则）构成的目标函数，绝大多数放疗计划系统都可以实现；EUD约束条件构成的目标函数也可以在Pinnacle计划系统上得到优化，如本文第三章实验所述；Li等^[12]在2012年3月份报道了用NTCP约束条件构造目标函数进行IMRT优化的三种商业放疗计划系统，分别是CMS Monaco系统、Philips Pinnacle系统和Varian Eclipse系统。考虑到Monaco计划系统在国内用户很少，而Eclipse用户虽然很多，但生物优化功能模块只在最新的Eclipse版本（v10）中才开放使用，因此用户也很少。鉴于上述原因，本文仅针对用NTCP构造的目标函数参与IMRT优化的实验进行报道，以此来体现本文对物理准则和生物准则参与IMRT优化的应用。

4.4.1 实验设计

随机选取 10 例来自法国 Centre Eugène-Marquis（CEM）肿瘤中心前列腺癌调强放疗患者的 CT 定位图像，患者一般情况、治疗方案、CT 获取技术、靶区和正常组织勾画方案均与第二章所述相同。

首先，将 10 例患者定位 CT 数据导入 Pinnacle 计划系统，勾画靶区及周围正常组织，包括前列腺靶区（PTV2）、直肠壁、膀胱壁和靶区与体表之间的剂量成形组织（环带），其中按照本文第三章描述的方法，将膀胱壁分为近靶区域和远

靶区域两部分分别评价；

第二步，对每一例患者，将 CT 图像和组织勾画信息（RTStructure 文件）从 Pinnacle 导出后再导入 CERR 剂量计算平台，在该平台设置五个照射野，角度为 36° ， 100° ， 180° ， 260° 和 324° ，参见第三章图 3.1 所示；设定能量为 6MV；指定 PTV2 为靶组织。在此基础上，计算剂量效应矩阵 W ；

第三步，在本课题组自主开发的调强优化平台上为每一例患者设置两套优化约束目标，包括一套物理准则目标和一套生物准则目标，其中生物准则中 NTCP 模型参数采用本文前期工作中针对直肠和膀胱在 5 年随访时间点上出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症拟合得到的结果，参见本文第二章表 2.5 和表 2.9。

物理准则目标包括：

靶区（PTV2）——最小剂量（76Gy）和均匀剂量（80Gy）

直肠——最大 DVH（ $V_{60} < 20\%$ ， $V_{70} < 14\%$ ， $V_{75} < 10\%$ ）

膀胱——最大 DVH（ $V_{50} < 55\%$ ， $V_{65} < 40\%$ ， $V_{70} < 35\%$ ）

剂量成形组织——最大剂量（ $D_{\max} < 35\text{Gy}$ ）

生物准则目标包括：

靶区（PTV2）——最小剂量（76Gy）和均匀剂量（80Gy）

直肠——NTCP（ $< 0.1\%$ ， $TD_{50}(1)=73.64\text{Gy}$ ， $n=0.03$ ， $m=0.13$ ）

膀胱——NTCP（ $< 0.1\%$ ， $TD_{50}(1)=78.68\text{Gy}$ ， $n=0.09$ ， $m=0.17$ ）

剂量成形组织——最大剂量（ $D_{\max} < 35\text{Gy}$ ）

对于每一例患者，设置如上相同的优化起始条件并在优化结束后观察优化结果，调整优化目标值和各约束条件的权重，重复这一过程（trial-and-error），在首要保证靶区（PTV2）满足处方剂量的同时，尽量降低正常组织受照剂量。

4.4.2 实验结果

10 例患者通过物理准则和生物准则优化结果得到的平均 DVH 对照，如图 4.2 所示

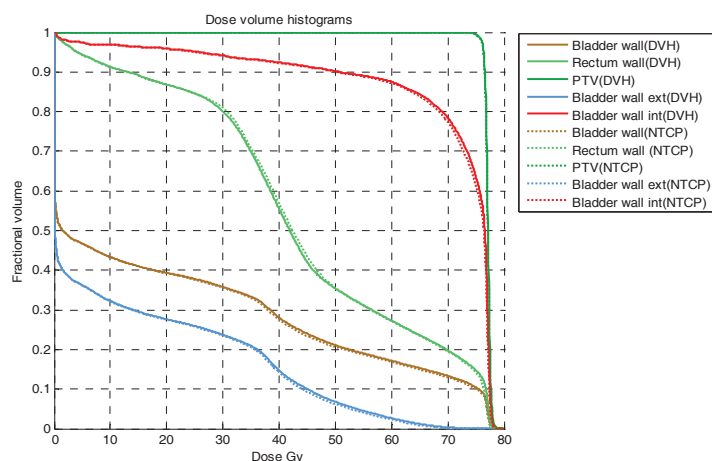


图 4.2.10 例患者通过物理准则和生物准则优化结果得到的平均 DVH 对照

其中，实线为物理准则优化结果，虚线为生物准则（NTCP）优化结果，深绿色为靶区（PTV2），浅绿色为直肠壁，棕色为膀胱壁，红色和蓝色分别对应膀胱壁近靶区域和远靶区域。从图 4.2 给出的结果可以看到，通过生物准则优化得到的结果与物理准则结果相似，其原因可以从两方面进行分析：首先，对于物理准则约束的计划，本文在计划设计过程中进行了反复的尝试，在保证靶区剂量的前提下尽可能降低了正常组织受量，因此，再使用生物准则时，为了使靶区剂量不低于物理准则得到的靶区剂量，没有对 NTCP 约束条件无限制地加大权重；另一方面，由于我们采用了前文工作拟合得到的 NTCP 模型参数，这些参数针对的是直肠和膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级晚期并发症的情况，正如前文分析的结果，直肠和膀胱都表现出对高剂量区体积的敏感性，最大剂量 D_{\max} 和总剂量（处方剂量）与直肠和膀胱出现并发症都有着高度的相关性，因此，当采用这一组参数设置 NTCP 约束函数时，优化过程将首先考虑限制直肠和膀胱的高剂量区域，因此，当我们对图 4.2 的右下角进行放大时可以看到直肠和膀胱在这一剂量区域的体积都有所下降，如图 4.3，这恰好反映出生物准则的积极作用，也是物理准则所不具有的特点。

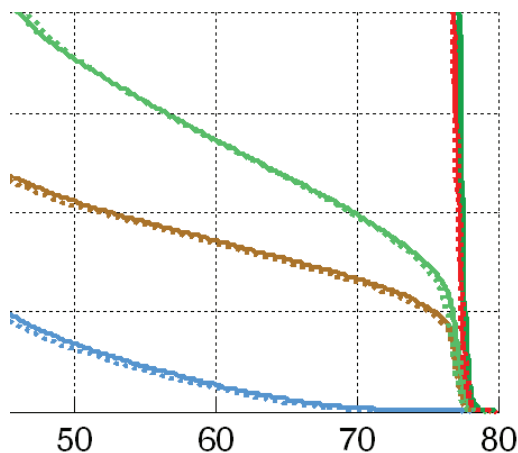


图 4.3 对图 4.2 中高剂量区域的放大效果

为了更清晰地展示 NTCP 生物准则对优化结果的影响, 在 10 例患者中随机选取一例, 保持物理准则优化约束条件和结果不变, 对于生物优化方案, 首先设置与物理准则方案相同的权重, 然后对直肠组织的 NTCP 约束条件增加权重, 观察直肠和膀胱组织 DVH 曲线变化趋势。如图 4.4 所示

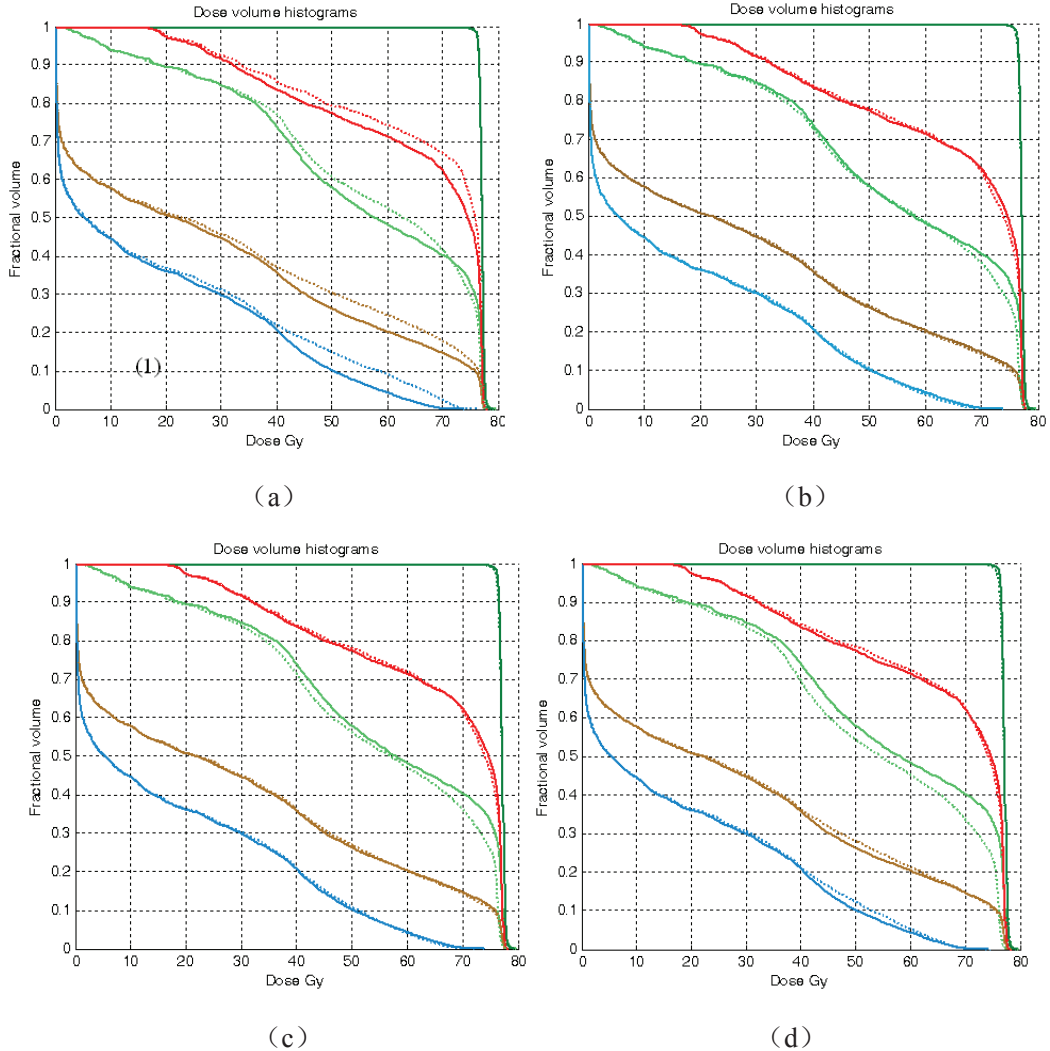


图 4.4 随着对直肠组织的 NTCP 约束条件权重加大, 观察曲线变化趋势 (图例同图 4.2)

图中实线为物理准则优化结果, 虚线为生物准则 (NTCP) 优化结果。从图 4.4 (a) 到 (d), 仅对直肠组织 (绿色) 生物约束条件 (NTCP) 的权重进行不断增加, (a) ~ (d) 对应的权重分别为 30、45、60 和 100。

从图 4.4 可以看出, (a) 图中对于物理准则 (DVH) 和生物准则 (NTCP) 使用了相同的权重, 在这种情况下, NTCP 约束条件的优化结果比 DVH 约束条件优化结果差, 正常组织剂量更高。随着对 NTCP 约束条件权重的增加, 可以看到 (d) 图中直肠高剂量区的曲线有了明显的下降, 这一方面体现出本课题组开发的 IMRT 优化环境成功地控制了 NTCP 约束条件优化过程, 另一方面体现出对直肠的 NTCP 约束条件取前文工作中拟合得到的 LKB 模型参数, 有针对性地降

低了直肠高剂量区的受照射体积，从而有效地降低直肠组织出现并发症的概率。

这里有两点需要注意：

首先，对于优化目标函数中的 DVH 约束函数和 NTCP 约束函数，其对应的权重不具有可比性，这也就造成了图 4.4 (a) 中 NTCP 约束函数优化结果要比 DVH 约束函数优化结果更差。从式 (4.2) 可以看出，不同的约束函数 f 对应着不同的权重 p ，而且对比剂量-体积约束函数 (式 4.13) 和 NTCP 约束函数 (式 4.28) 后可见，两者有着截然不同的约束项结构，前者为 2 次指数形式，后者为对数函数形式，

$$f_{DVH} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N H(D_i - D_1) \cdot H(D_2 - D_i) (D_i - D_1)^2 \quad (4.13)$$

$$f_{NTCP} = H(\ln(1 - NTCP_0) - \ln(1 - NTCP)) \cdot (\ln(1 - NTCP_0) - \ln(1 - NTCP)) \quad (4.28)$$

由图 4.5 可见，指数函数和对数函数对自变量增长的敏感程度有较大的区别，

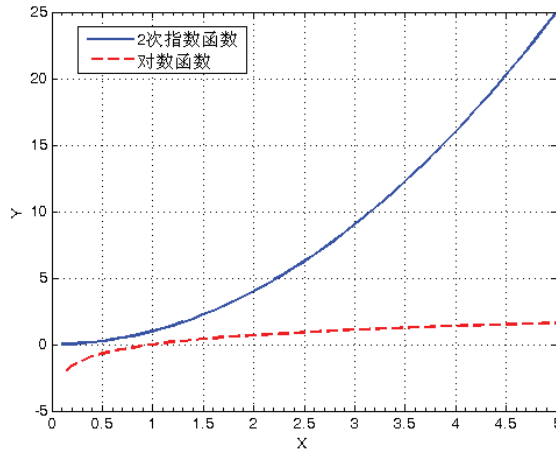


图 4.5 2 次指数函数和对数函数的曲线对比

因此，不能将剂量-体积类约束函数对应的权重 p_{DVH} 和 NTCP 约束函数对应的权重 p_{NTCP} 相比较， p_{DVH} 和 p_{NTCP} 相同的增长率将对总目标函数 f 产生截然不同的贡献，因此，对于剂量-体积约束函数的权重和 NTCP 约束函数的权重，需要分别对待。

其次，对图 4.4 (d) 中对应靶区剂量的深绿色曲线高剂量区进行放大，如图 4.6 所示

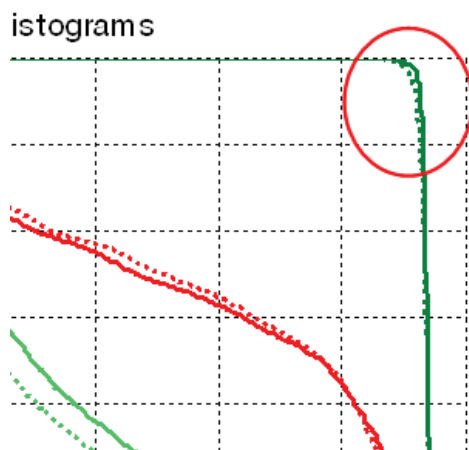


图 4.6 对图 4.4 (d) 中靶区剂量曲线高剂量区放大

可以看出,随着对 NTCP 约束条件权重的逐步加大,直肠组织受照射剂量下降的同时,靶区剂量也出现了缺失。造成这一结果的原因,是直肠和前列腺靶区组织在解剖位置上相邻接,通常情况下部分直肠壁组织被包绕在前列腺癌靶区内,因此不可避免地使部分直肠壁受到高剂量照射,而且本文在设置直肠 NTCP 约束条件时使用了前文工作拟合得到的 LKB 模型参数,这一参数正是针对落在直肠上的高剂量区而拟合得到的。因此,单方面对直肠 NTCP 约束条件增加较大的权重,将会使靶区上与直肠壁相交的部分剂量受损,因此出现了图 4.6 中的情况。类似的情况也出现在本文第三章,用 EUD 约束条件优化前列腺癌 IMRT 计划的结果中。

4.4.3 讨论

4.4.3.1 基于物理准则制定IMRT计划的局限性

在定义 IMRT 优化目标函数时,所设置的剂量-体积约束函数(物理准则)通常是基于临床研究结果得出的统计数据,例如本文第 2 章回顾分析了前列腺癌放疗中引起直肠和膀胱晚期并发症的剂量-体积因子和非小细胞肺癌放疗引起的急性食管损伤剂量-体积因子。再比如,制定胸部肿瘤放疗计划(包括乳腺癌、食管癌、肺癌等)时,正常肺组织受量是医生和物理师极为关注的一个指标,因为放射性肺炎的发生将严重影响患者的生存质量甚至威胁患者的生命,正常肺组织的 V_{20} (即受到大于等于 20Gy 剂量的肺组织百分体积)常被用来预测大于等于二级放射性肺炎的出现。

根据Li等^[12]给出的报道,认为单纯使用物理准则设置优化目标函数,存在以下局限性:

- (1) 通常情况下,针对某个组织的限制都需要设置一个以上的约束条件(控制

点), 来分别控制DVH曲线中不同的剂量段, 而这种剂量-体积因子与产生并发症的关系无法体现所使用的治疗技术 (IMRT或者CRT或者不同的照射野角度分布) [13];

- (2) 用物理准则设置优化条件是对靶区或正常组织的间接控制, 通常需要具备一定的技巧性来选择正确的约束条件值和权重, 以达到希望的肿瘤控制概率和降低正常组织并发症概率的目的。而即使使用了相同的物理准则约束条件产生了一定程度上相同或相似的 DVH 曲线, 也可能对正常组织带来完全不同的并发症风险。而如果用生物学准则设置这些约束条件, 就能直接对放疗的效益进行控制。

设置多个物理准则来构成目标函数, 也增加了计算的复杂度, 而且增加了优化陷入局部最小值的可能性[14, 15]。

4.4.3.2 生物准则制定IMRT计划的优势

基于生物准则的优化方法更通用, 而且比物理准则更直接地表达放疗收益。虽然目前为止还没有哪种生物模型可以确保获得某种特定的剂量分布, 但只要在剂量优化中使用生物模型, 就可以获得更有利的剂量分布。

而且, 面对不同患者器官几何形状的不确定性, 生物准则不需要考虑单独制定特异的约束准则, 因为无论 EUD 还是 NTCP, 都通过读入 DVH 信息考虑到了患者正常组织整个体积的信息, 而不是像物理准则那样每个约束条件只控制 DVH 图上的一个点, 也正因如此, 使用生物准则也大幅度提高了调强计划优化的效率。

用生物准则定义的优化目标函数, 可以通过调整生物模型的参数, 用数学的方法控制优化结果的倾向性[5, 9, 16, 17]。比如, 设置EUD约束条件, 可以通过设置不同的参数 a 值, 使优化针对不同生物特性的组织, 当EUD用来约束靶区组织时将EUD参数设置为 $a < -10$, 当约束串型器官时设置 $a > 10$, 当约束并型器官时设置 a 趋近于 1。用一个约束条件就可以表达并控制不同生物特点的组织, 这一特点是物理准则所不具有的。Li等[12]提出, 如果在计算某组织的EUD时无法准确标定对应的参数 a 值, 可以使用如下的值作为开始: 对并型器官, 设置 a 等于 1; 对于串型器官, 设置 a 等于 8, 然后执行不确定性分析 (uncertainty analysis), 为参数 a 计算一个置信区间, 例如, 对并型器官, 置信区间为[0.5,3], 对串型器官, 置信区间为[4,15]。

4.4.3.3 在计划优化中使用生物准则的参数敏感性

在本文第 2 章 2.5.10 节中, 讨论了模型参数随并发症评价标准、随访时间变

化的情况以及与患者群体的特异性,论述了 NTCP 模型参数对并发症的预测结果有着显著的影响,图 2.15 展示了 LKB 模型中三个参数变化与患者群体平均 NTCP 值(并发症概率预测值)变化的关系。同样,当生物模型被用来构造约束函数参与调强放疗优化过程中时,模型参数的变化也直接影响着计划优化结果。

我们在前期工作中回顾分析的数据中选取一组患者,以 5 年时间点上随访到的前列腺癌患者为例,入组患者 257 例。我们以 EUD 模型为例,该模型只有一个参数 a ,考察随着 a 值的变化,该患者群体平均 EUD 值的变化情况,如图 4.7 所示

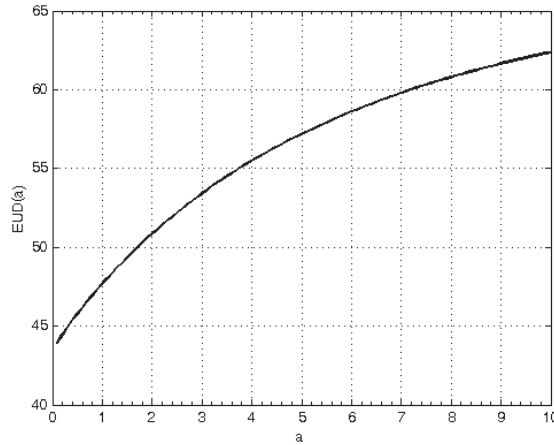


图 4.7 EUD 值随参数‘a’的变化趋势

从图中可以看出,当参数 a 从接近于 0 变化到 10 时, EUD 的值改变了近 20Gy。回顾用 EUD 构成的约束函数即式 (4.16),如果参数值选取不当,将影响到阶跃函数 H 的结果,可能忽略掉本来应当受到约束的条件,从而影响到最终的优化结果和剂量分布。

4.5 本章小结

本章 4.2 节介绍了调强放疗剂量分布图的结构模型,将调强放疗过程分为两步,首先在 CERR 剂量计算平台中读入患者 CT 图像并针对靶区范围计算剂量效应矩阵 W ,然后对靶区和正常组织构成的约束函数进行优化,获得强度分布矩阵 x 。

本章 4.3 节,详细介绍了用物理准则和生物准则构建优化目标函数的过程,首先介绍了目标函数结构,然后分别介绍了包括均匀剂量、最大剂量、最小剂量和剂量-体积因子在内的物理约束函数构造方法,和包括 EUD、NTCP 和 TCP 在内的生物约束函数构造方法。考虑到采用梯度法优化目标函数,为了进一步提高优化速度,介绍了每一种约束函数对强度矩阵 x 求偏导数的推导过程。

本章 4.4 节, 选取 10 例前列腺癌放疗患者的 CT 图像, 分别用物理准则和 NTCP 生物准则构造了优化目标函数, 对这 10 例患者分别进行了 IMRT 计划设计, 并对比了优化结果。为了体现 NTCP 生物准则对降低正常组织剂量的有效控制, 设计实验, 逐步加大对直肠 NTCP 约束函数的权重, 观察了在权重增加的过程中, 正常组织和靶区 DVH 剂量曲线的变化特点。最后, 就物理准则制定 IMRT 计划的局限性、生物准则制定 IMRT 计划的优势和使用生物准则的参数敏感性分别进行了讨论。

4.6 本章创新点

详细介绍了常用的物理准则和 EUD、NTCP、TCP 生物准则构建 IMRT 优化目标函数的方法, 包括目标函数的结构、各种约束函数的构造方法, 并给出了各约束函数的求偏导数过程和结果, 为后续研究提供了参考;

结合 CERR 剂量计算平台和本课题组自主开发的 IMRT 强度优化工具, 实现了调强放疗剂量优化各个环节, 并在此基础上, 利用 NTCP 生物约束条件, 验证了该方法在降低正常组织剂量、控制 DVH 曲线变化中的有效性;

用实验结果证明了单纯增加 NTCP 约束条件权重将导致优化结果中靶区剂量的缺失。

4.7 参考文献

- [1] Spirou SV, Chui CS. A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints [J]. Med Phys, 1998, 25: 321-333.
- [2] Cho PS, Lee S, Marks RJ, 2nd, et al. Optimization of intensity modulated beams with volume constraints using two methods: cost function minimization and projections onto convex sets [J]. Med Phys, 1998, 25: 435-443.
- [3] Wu Q, Mohan R. Algorithms and functionality of an intensity modulated radiotherapy optimization system [J]. Med Phys, 2000, 27: 701-711.
- [4] Wu Q, Mohan R, Niemierko A, et al. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52: 224-235.
- [5] Wu Q, Djajaputra D, Wu Y, et al. Intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-guided dose-volume objectives [J]. Phys Med Biol, 2003, 48: 279-291.
- [6] Deasy JO, Blanco AI, Clark VH. CERR: a computational environment for radiotherapy research [J]. Med Phys, 2003, 30: 979-985.
- [7] Ahnesjo A, Saxner M, Trepp A. A pencil beam model for photon dose calculation [J]. Med Phys, 1992, 19: 263-273.
- [8] Nocedal J. Updating Quasi-Newton matrices with limited storage [J]. Mathematics of computation, 1989, 35: 773-782.
- [9] Choi B, Deasy JO. The generalized equivalent uniform dose function as a basis for intensity-modulated treatment planning [J]. Phys Med Biol, 2002, 47: 3579-3589.
- [10] Hoffmann AL, den Hertog D, Siem AY, et al. Convex reformulation of biologically-based multi-criteria intensity-modulated radiation therapy optimization including fractionation effects [J]. Phys Med Biol, 2008, 53: 6345-6362.

- [11] Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy [J]. Br J Radiol, 1989, 62: 679-694.
- [12] Li XA, Alber M, deasy JO, et al. The use and QA of biologically related models for treatment planning: Short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM. [J]. Med Phys, 2012, 39: 1386-1409.
- [13] Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76: S70-76.
- [14] Deasy JO. Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints [J]. Med Phys, 1997, 24: 1157-1161.
- [15] Wu Q, Mohan R. Multiple local minima in IMRT optimization based on dose-volume criteria [J]. Med Phys, 2002, 29: 1514-1527.
- [16] Romeijn HE, Dempsey JF, Li JG. A unifying framework for multi-criteria fluence map optimization models [J]. Phys Med Biol, 2004, 49: 1991-2013.
- [17] Mihailidis DN, Plants B, Farinash L, et al. Superiority of equivalent uniform dose (EUD)-based optimization for breast and chest wall [J]. Med Dosim, 2010, 35: 67-76.

第五章 用生物效应剂量参数改进正常组织损伤概率模型

5.1 引言

影响肿瘤和正常组织的辐射生物效应的因素很多,总结起来主要决定于细胞受照射损伤后的修复(repair)、再群体化(repopulation)、细胞周期的再分布(redistribution)及肿瘤内乏氧细胞的再氧合(reoxygenation)4“R”因素的相互作用^[1]。细胞受照射后产生的损伤可以是:(1)亚细胞水平的损伤,特别是染色体的损伤和畸变;(2)细胞增殖周期的延长或分裂延迟以致细胞群放射敏感性的改变;(3)某些细胞群丧失分裂能力;(4)细胞死亡及繁殖能力的丧失,导致正常组织的损伤或肿瘤组织的消退。现代放射生物学的观点认为,在照射靶组织中的正常组织,按细胞照射后上述损伤表达的时间不同,可将增殖性的组织分成两大类:照射后损伤出现早或增殖快的组织称为早或急性反应组织;若损伤在照射开始后很长时间才表达或增殖慢的组织称为晚反应组织。早反应组织包括皮肤、粘膜、小肠上皮细胞等,晚反应组织如肺、肾、脊髓、脑等组织。大部分肿瘤组织属于早反应组织,其放射生物学特点与早反应正常组织的相仿^[2]。

早在 1988 年,Withers等^[3]就发现早反应组织和晚反应组织在分次放疗效应上的差别。用等效总剂量和分次剂量做图,显示晚反应组织的曲线比早反应组织的陡,说明晚反应组织比早反应组织对分次剂量的变化更敏感。加大分次剂量,晚反应组织损伤加重(与晚反应组织相比,早反应组织对分次剂量的改变不太敏感)。当每分次剂量大于 2Gy时,晚期并发症显著增加。对于肿瘤放射治疗,特别是对增殖率较高、效应快者,使用每次较小剂量可以取得较大的治疗比。分次剂量逐步下降,使晚反应组织的耐受剂量逐步上升,从而能够在相同的晚反应组织损害水平情况下获得较佳的肿瘤局部控制率。

从这一理论可以看出,放射治疗过程中的“生物剂量”和“物理剂量”是两个不同的概念。根据国际原子能委员会(IAEA)第 30 号报告定义,“生物剂量”是指对生物体辐射响应程度的测量。根据Fowler公式^[4],每次剂量越大,生物效应越大,对于晚反应组织尤为如此。

传统正常组织并发症概率模型,即前文所述的 LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman 和 Parallel 等六种 NTCP 模型,都是建立在正常组织的吸收剂量也就是生物剂量基础上的,换句话说,当我们计算患者某正常组织的 NTCP 值时,需要知道体现该正常组织最终吸收剂量的 DVH 曲线。传统 NTCP 模型默认患者接受的是常规分割,因此正如前文工作所做的那样,可以直接对患者的 DVH 曲线进行读取和计算,并预测患者群体的正常组织并发症概率。然而,

当存在这样一组患者群体，其中部分患者接受常规剂量分割（2.0Gy/次，5 次/周），而另一部分患者接受超分割治疗（分次剂量小于 2.0Gy/次，2 次/天）或者大分割治疗（分次剂量大于 2.0Gy/次），这种情况下，即使所有患者的总处方剂量相同，但不同的剂量分割方式将带来正常组织的不同损伤概率，这时就不能简单地将患者正常组织的 DVH 信息拿来直接使用，需要我们对传统 NTCP 模型进行改进，一方面将非常规剂量分割患者接受的物理剂量转换为生物剂量，另一方面对不同剂量分割组患者的正常组织发病概率进行分别预测。

本章首先介绍一种被最广泛接受和使用的生物剂量转换模型“线性-二次（linear-quadratic, L-Q）”模型，介绍建立该模型的理论前提和基本原理，并推导出生物效应剂量（biological effective dose, BED）模型；然后，通过 BED 模型参数 α/β 因子，改进传统 NTCP 模型，使之适用于不同分次剂量照射下正常组织并发症概率的预测；收集了来自法国 IGR（Institut de cancérologie Gustave Roussy）治疗中心的两组前列腺癌放疗患者数据，对两组患者分别实施了不同的剂量分割方案，在此基础上，我们将针对预测直肠和膀胱并发症拟合 α/β 因子，验证传统 NTCP 模型经 BED 模型参数改进后表现出的预测能力。

5.2 BED转换和时间-剂量-分次模型

5.2.1 线性-二次模型

多年来，研究者提出了多种将物理剂量转换为生物剂量的换算模型，但只有极少数的模型具有实用价值，其中线性-二次（Linear-Quadratic, L-Q）模型^[5]是一种被最广泛应用于放射生物学研究和临床放射治疗的数学模型，它的出现对近十多年来的放射生物理论研究和临床放疗实践产生了重大影响^[6]。

L-Q模型认为放射线引起各种生物效应最基本的损伤是细胞DNA的双链断裂，而DNA分子双链断裂的辐射能量沉积方式理论上有两种可能^[6]：一是一个辐射粒子在靠近DNA双链部位的能量沉积同时造成了两条单链的断裂，断裂数N将直接与吸收剂量D（单位：Gy）成正比，即 $N=\alpha D$ ， α 为比例系数（单位： Gy^{-1} ），与射线性质及被照射细胞的遗传本质相关，这类损伤不可修复，称为不可修复的损伤（ α 损伤）；另一种可能是，两个辐射粒子分别在DNA互补链相对不远的两个位置的能量沉积同时造成两条单链分别断裂，这种方式导致的双链断裂与吸收剂量的平方成正比，即 $N=\beta D^2$ ， β 为比例系数（单位： Gy^{-2} ），这类损伤称为可修复损伤。

L-Q模型又称线性二次方程或 α - β 方程，它可以从细胞存活曲线直接推导而得出，因此它不是一个纯粹的经验公式。L-Q模型是由Chadwick和Leenhouts于 1973

年提出的^[5]，是将DNA双链断裂与细胞存活联系起来的数学模型。根据L-Q模型，单次剂量 D 的效应（如细胞杀伤）可写做：

$$E = \alpha D + \beta D^2 \quad (5.1)$$

等式两边除以 α ，得

$$E/\alpha = D + (\beta/\alpha)D^2 \quad (5.2)$$

E/α 被称为生物效应剂量，它具有剂量的大小和量纲，是指在所能给予的极低剂量率或无穷分次的无限小的分次剂量下能产生相等生物效应所需要的剂量。若分次剂量为 d ，采用分隔时间大于6小时的超分割照射，分次数为 n ，且允许亚致死损伤获得完全修复，则公式（5.2）可以改写为

$$E/\alpha = n[d + (\beta/\alpha)d^2] \quad (5.3)$$

或

$$E/\alpha = nd[1 + (\beta/\alpha)d] \quad (5.4)$$

通常将生物效应剂量模型写为

$$BED = nd[1 + d/(\alpha/\beta)] \quad (5.5)$$

其中， nd 为总剂量（ D ）； α/β 比值称为分次剂量校正因子，可以查表获得。根据上述公式推导，不同分割方案的等效变换公式为

$$n_2 d_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right) = n_1 d_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) \quad (5.6)$$

常见正常组织和肿瘤组织BED计算参数如下表5.1所示，表中给出的几种组织的参数是很有限的，有一定的不确定性^[2]，此外也有大量文献讨论具体正常组织^[7-9]和肿瘤组织^[10-18]对应的 α/β 比值。

表 5.1 常见正常组织和肿瘤组织 BED 计算参数

组织类型	α/β (Gy)	α (Gy ⁻¹)
晚反应组织	2.5	0.22
早反应组织	10	-
“肿瘤”组织	10	0.40
皮肤 ^[19]	7.6	-

基质 ^[19]	6.9	-
脑 ^[19]	3.3	-
脊髓 ^[19]	2.5	-
肺 ^[19]	3.6	-
肺 ^[20]	3.3±1.5	
肠 ^[19]	7.9	-
肾 ^[19]	3.4	-
头颈部鳞癌 ^[3]	25	-
皮肤鳞癌 ^[3]	13.4	-

5.2.2 L-Q模型的局限性

在分次照射期间，细胞的亚致死损伤应获得完全性修复，且细胞没有增殖。目前多数 α/β 比值来自动物实验，人体组织的精确参数很少，临床应用应慎重，尤其对晚反应组织。适用于分次剂量 1~8Gy，对于某些组织如脊髓，分次剂量低于 2Gy 时，照射剂量有可能估计过高。 α/β 比值在 10~20Gy 的组织等效曲线间差异较小，而在 2~4Gy 间曲线差异大，即对晚反应组织，公式对等效剂量估计的不准确程度上升。肿瘤组织存在多种不确定内在因素，如坏死、乏氧等均可影响 α/β 值。因此，临床应用 L-Q 模型设计非常规分割照射方案应慎重。

5.3 用BED参数改进NTCP模型

在利用 NTCP 模型预测正常组织并发症概率时，需要知道患者正常组织的生物剂量，即组织吸收剂量，当患者接受的是非常规剂量分割（2.0Gy/次）照射时，为了让 NTCP 模型仍然具有并发症预测能力，我们需要用生物效应剂量（BED）概念对传统 NTCP 模型进行改进。我们以等效体积法 LKB 模型为例，对于患者 i，其传统 NTCP 模型形式如下式所示：

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx \quad (5.7)$$

$$t = \frac{(D_{\max i} - TD_{50_i}(v))}{(m \cdot TD_{50_i}(v))} \quad (5.8)$$

$$TD_{50_i}(v) = TD_{50}(1) \cdot V_{eff_i}^{-n} \quad (5.9)$$

$$V_{eff_i} = \sum_j^N v_{ij} d_{ij}^{1/n} \quad (5.10)$$

其中，涉及到剂量学的参数是式（5.8）中的最大点剂量 D_{\max} 和式（5.10）中的 d_{ij} 。

我们首先对于式 (5.6) 作形式上的变换, 假设 d_1 为常规分割的 2.0Gy/次的分次剂量, 则 $n_1 d_1$ 是传统剂量分割模式下的总剂量, 即生物总剂量 D_{Bio} , 对应的 d_2 就是非常规剂量分割方案下的分次剂量, $n_2 d_2$ 就是物理剂量。此时, 式 (5.6) 可以写成

$$D_{Phy} \left(1 + \frac{D_{Phy}/n_2}{\alpha/\beta} \right) = D_{Bio} \left(1 + \frac{D_{Bio}/n_1}{\alpha/\beta} \right) \quad (5.11)$$

$$D_{Phy} \left(\frac{\alpha/\beta + D_{Phy}/n_2}{\alpha/\beta} \right) = D_{Bio} \left(\frac{\alpha/\beta + D_{Bio}/n_1}{\alpha/\beta} \right) \quad (5.12)$$

由于传统剂量分割模式中的分次剂量为 2.0Gy/次, 所以 D_{Bio}/n_1 等于 2, 由此得到从物理剂量计算相应生物剂量的公式, 如下

$$D_{Bio} = D_{Phy} \left(\frac{\frac{\alpha}{\beta} + \frac{D_{Phy}}{n}}{\frac{\alpha}{\beta} + 2} \right) \quad (5.13)$$

其中, D_{Bio} 和 D_{Phy} 分别对应生物剂量和物理剂量, n 与上文相同为分次数, 括号中分母上的“2”对应于传统剂量分割中的 2Gy/次。用式 (5.13) 计算 LKB 模型中 D_{max} 和 d_{ij} 对应的生物剂量, 得到式 (5.14) 和 (5.15)

$$BED_{Max} = D_{Max} \left(\frac{\frac{\alpha}{\beta} + \frac{D_{Max}}{n}}{\frac{\alpha}{\beta} + 2} \right) \quad (5.14)$$

$$BED_{ij} = d_{ij} \left(\frac{\frac{\alpha}{\beta} + \frac{d_{ij}}{n}}{\frac{\alpha}{\beta} + 2} \right) \quad (5.15)$$

由于 d_{ij} 对应的是组成正常组织的 N 个体素中每个体素的均匀剂量, 因此, 式 (5.15) 也就是将整个正常组织受到的不均匀照射剂量转化为等效的生物剂量。

经过分次剂量因子 α/β 校正后, NTCP 模型由 $TD_{50}(I)$, n 和 m 三个参数增加为含有 α/β 比值的四参数形式, 即

$$NTCP_i = f[(TD_{50}(1), n, m, \alpha/\beta), d_i, v_i]$$

这里仅给出 LKB 模型转换的例子，对于 Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman 和 Parallel 等其他五种 NTCP 模型，转换方法相同，都是对每个体素对应的剂量单元 d_{ij} 进行生物剂量校正，得到改进后的 NTCP 模型。

5.4 用改进的NTCP模型预测不同分次剂量照射引起的直肠和膀胱损伤

5.4.1 入组患者情况

回顾性分析了 213 例来自法国 IGR（Institut de cancérologie Gustave Roussy）治疗中心接受 IMRT 调强放射治疗的前列腺癌患者数据，在 2 年、3 年、4 年、5 年随访时间点上记录每例患者直肠和膀胱出现晚期并发症的情况。全部 213 例患者均完整接受了 70Gy 处方剂量的放射治疗，将患者按分次剂量方案不同分为 A 和 B 两组，其中：

A 组：94 例（44%）接受传统剂量分割治疗，即 2.0Gy/次，每天一次，每周 5 次，共 7 周 35 次治疗；

B 组：119 例（56%）接受大剂量分割治疗，即 2.5Gy/次，每天一次，每周 4 次，共 7 周 28 次治疗。

除了分次剂量分割方案之外，213 例患者其余所有治疗参数均相同，患者详细情况、放疗流程和实施细则参见第二章 2.5 节内容。

5.4.2 实验方案

首先，对于 213 例患者，在 2 年、3 年、4 年和 5 年时间点上，评估并记录患者直肠和膀胱表现晚期并发症的情况，认为出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症（ $\geq \text{Grade}2$ ）和出现出血症状（bleeding）为两个不同的并发症事件；

第二步，在上述四个随访时间点上，利用 5.3 节推导出的经分次剂量校正因子修改过的六种 NTCP 模型，拟合预测直肠和膀胱并发的 NTCP 模型参数和 α/β 因子，其中 α/β 因子的取值范围设为 $(0, 10]$ ，拟合方法、目标函数和优化算法与前期工作中拟合传统 NTCP 模型参数方法相同；

第三步，用拟合得到的 NTCP 模型参数和 α/β 因子，计算每例患者出现直肠和膀胱并发症的 NTCP 预测值，考察预测结果与观察到的并发症事件是否有显著

相关性；

第四步，用拟合得到的 NTCP 模型参数和 α/β 因子，对 A 组和 B 组患者出现并发症的概率分别预测，观察改进后的 NTCP 模型是否具有预测不同分次剂量照射后出现并发症的能力。

5.4.3 实验结果

对 213 例患者的随访情况如下表 5.2 所示：

表 5.2 入组患者随访情况统计表 *括号中的值表示并发症来自 A 组的患者数+来自 B 组的患者数

随访时间	随访到患者数	直肠并发症患者数		膀胱并发症患者数	
		\geq Grade2	bleeding	\geq Grade2	bleeding
2 年	208	26(7+19)*	40(12+28)	15 (4+11)	4(3+1)
3 年	192	29(8+21)	42(13+29)	17(5+12)	7(4+3)
4 年	174	27(9+18)	41(15+26)	20(7+13)	9(4+5)
5 年	156	26(11+15)	39(17+22)	20(8+12)	11(6+5)

随着随访时间的延长，随访到的患者数减少，但出现并发症的患者数量基本保持平衡，因此并发症概率在逐年提高，表中*处括号前的值表示观察出现该并发症的患者数，括号内表示这些患者分别来自 A 组和 B 组的数量，除膀胱出血并发症组外，其它三组中，B 组患者出现并发症的概率远高于 A 组患者，而膀胱出血并发症组由于入组患者数量太少（10 例左右），未能体现这一特点。

不同随访时间下，直肠和膀胱出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症和出现出血症状 NTCP 模型参数和 α/β 因子拟合结果见附录 E，这里仅以在 3 年随访时间点上直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的参数拟合结果为例进行分析，拟合结果如表 5.3 所示：

表 5.3 三年随访时间点上直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的参数拟合结果

*括号中的值为 profile likelihood 方法求得参数的 95%置信区间

Model	TD ₅₀ (1) (Gy)	n/s	m/k/r	α/β	LLH	NTCP	p
LKB	70.93 (68.97,72.89) *	0.08 (0.06 , 0.10)	0.09 (0.07,0.11)	7.17 (5.21, 9.13)	76.58	15.11±8.1 6	0.00 3
LogitEUD	75.75 (71.04, 0.48)	0.25 (0.16 , 0.33)	6.48 (4.97, 8.05)	0.97 (-0.99, 2.93)	76.99	15.11±7.5 7	0.00 5
PoissonEUD	78.58 (74.23,83.45)	0.21 (0.14 ,	1.52 (1.27,1.80)	0.96 (-0.97, 3.27)	76.93	15.07±7.7 9	0.00 5

		0.29)					
Källman	69.79 (68.75, 70.87)	0.72 (0.46 , 0.97)	9.08 (7.12,11.04)	10.00 (3.23,16.77)	75.95	15.16±8.8 7	0.00 2
Schultheiss	71.07 (69.86,72.27)	---	29.99 (6.61,53.39)	9.19 (7.23,11.15)	76.35	15.23±8.0 6	0.00 3
Parallel	$v_{50}=0.33 \sigma=0.25 d_{1/2}=69.73 k=$ 0.00			9.9787	75.657 3	15.05±8.7 8	0.00 1

在 3 年随访时间点上，随访到 192 例患者，其中 29 例出现直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症，并发症概率为 15.10%。从拟合结果中可以看出以下几个特点：首先，用拟合得到的参数计算每例患者的 NTCP 值然后求整组患者的 NTCP 均值，六种模型均取得了很好的预测结果，将 NTCP 值与观察到的并发症结果进行一元回归分析，从 p 值上看六种模型计算得到的 NTCP 值均与并发症有显著的相关性；第二，不同 NTCP 模型拟合得到的 α/β 值有较大区别，从小于 1 到 10，几乎涵盖了 α/β 所有可能的取值范围；第三，个别模型拟合得到的参数落在了搜索边界上，没能优化得到有意义的参数组合，比如表 5.3 中表灰色背景标示的参数。

对于拟合结果中存在大量无意义的参数值，我们考虑原因为入组患者病例数较少，而每种模型中待拟合的参数由原来的三个增加为四个，相应的对入组患者数也提出了更高的要求。相同的情况在 Marzi 等^[8]拟合直肠 α/β 因子的研究中也有所报道，Marzi 等采取了另一种模型参数拟合方案：对 NTCP 模型原有参数中的 n 和 m 取常数值不参与优化，仅对 $TD_{50}(1)$ 和 α/β 因子两个参数进行优化，使待优化变量个数由 4 个减少为 2 个。Marzi 参照 Burman^[21]给出的 LKB 模型参数，将 n 和 m 分别取值为 0.12 和 0.15。本研究借鉴该方法，将六种 NTCP 模型参数均取值为前期工作中拟合得到的参数值，也仅对 α/β 因子进行优化。为了便于对照，我们仍然以 3 年随访时间点上直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症为例，在该随访时间拟合得到的 NTCP 模型参数参见附录 C，拟合得到的 α/β 结果如下表 5.4 所示：

表 5.4 对三年随访时间点上直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症，仅拟合 α/β 因子的优化结果

Model	$TD_{50}(1)$ (Gy)	n/s	m/k/r	α/β	LLH	NTCP	p
LKB	88.02	0.0074	0.21	6.03	80.00	17.90±3.32	0.028
LogitEUD	88.42	0.0075	6.94	6.03	79.96	17.87±3.37	0.028
PoissonEUD	89.71	0.0073	1.61	6.06	79.84	17.80±3.49	0.026
Källman	84.59	16.8438	2.07	5.08	79.171	18.36±5.39	0.021
Schultheiss	399.99	-----	0.67	0.0001	80.20	17.16±1.88	0.006

Parallel	$v_{50}=0.00$ $\sigma=1.00$ $d_{1/2}=43.91$ $k=1.01$	0.0001	80.28	16.79±1.79	0.008
----------	--	--------	-------	------------	-------

表 5.4 给出的拟合结果中, 仍然有个别模型存在无意义的优化结果, 如表中表灰色背景部分数值, 但数量要比表 5.3 中要少; 利用前期工作拟合得到的 NTCP 参数和新拟合得到的 α/β 因子, 我们再次计算每一例患者的 NTCP 值并求均值, 得到的预测值与观察得到的 15.10% 的并发症概率相差较大, 从优化目标函数值 (LLH) 和一元回归分析结果 (p 值) 两方面看, 预测效果也不如 5.3 中的预测结果更准确。相同的实验, 我们也在其他随访时间点针对膀胱组织和全部两种并发症都做了拟合, 结论与此相同, 因此就未再列出全部数据。至此, 我们可以肯定, Marzi 等使用的模型参数拟合方法, 虽然可以拟合得到 α/β 因子, 但用这种方法得到的因子来预测并发症, 有一定的误差, 需要引起注意。

为了能体现 NTCP 模型经 α/β 因子修正后所产生的变化, 我们设计另一组实验, 仍然是以 3 年随访时间点上直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症为例, 不考虑患者群体中分次剂量方案的差别, 也不考虑用 α/β 因子对 NTCP 模型进行修正, 完全按照第二章中拟合 NTCP 模型的方法, 对这一组来自 IGR 的 213 例患者重复实验, 仅拟合 NTCP 模型参数, 以此来对照使用和不适用 α/β 因子校正对 NTCP 模型预测能力产生的差别, 实验结果如表 5.5 所示:

表 5.5 NTCP 模型对三年随访时间点上直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的参数拟合结果

Model	TD ₅₀ (1) (Gy)	n/s	m/k/r	α/β	LLH	NTCP	p
LKB	68.59	0.09	0.09	-----	79.31	15.11±5.32	0.026
LogitEUD	68.25	0.09	18.59	-----	79.27	15.10±5.49	0.024
PoissonEUD	70.16	0.09	3.18	-----	79.40	15.09±5.07	0.029
Källman	68.08	0.65	8.79	-----	78.93	15.14±6.05	0.016
Schultheiss	69.51	---	27.55	-----	79.22	15.22±4.88	0.025
Parallel	v ₅₀ = 0.33 σ= 0.21 d _{1/2} = 68.34 k= 39.99			-----	78.55	15.09±6.65	0.009

在不考虑 NTCP 模型校正和 α/β 因子的情况下, 仅拟合传统 NTCP 模型参数, 除了 Parallel 模型有一个参数落入搜索边缘无意义外, 其他各模型均得到了有意义的参数值, 我们利用这些参数值计算每一例患者 NTCP 值并求均值后, 发现 NTCP 模型仍然给出了与观察并发症发病率 15.10% 非常吻合的结果, 而且与并发症出现情况有显著的相关性 ($p < 0.05$)。这一结论, 也正响应了 Tucker^[9]等的研究结论, Tucker 等认为用 α/β 因子校正过的 NTCP 模型不会对预测结果产生显著的差异。然而, 当我们对比表 5.3 和表 5.5 时不难看出, 从优化目标函数值 (LLH) 和 p 值的大小上, 不考虑 α/β 因子的情况下预测能力仍然不及表 5.3 中的预测结果。

表 5.5 的结果会让研究人员误以为 NTCP 模型经过和未经过 α/β 因子修正, 都可以拿来对混合分次剂量的患者群体进行并发症预测, 然而, 当我们把 A、B 两组患者数据区别开来分析时, 经过和未经过 α/β 因子修饰的 NTCP 模型预测能

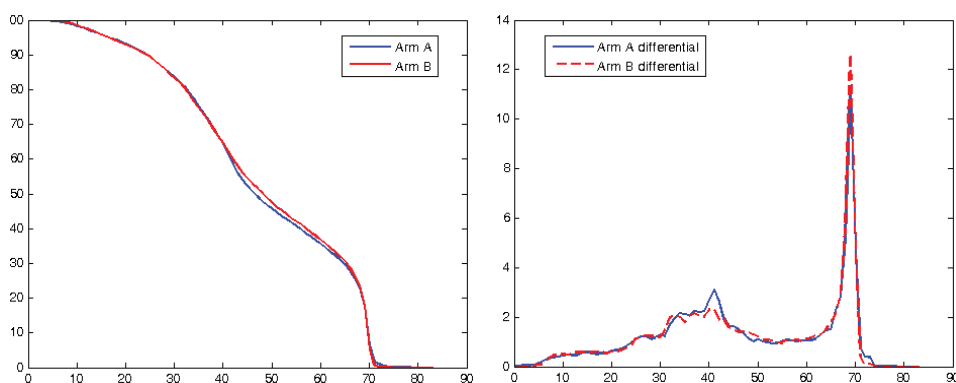
力差别就显现出来。为了进一步体现 α/β 因子修正 NTCP 模型的积极意义, 我们利用表 5.3 和表 5.5 中 LKB 模型参数, 对 A、B 两组患者数据来进行详细分析, 结果如表 5.6 所示:

表 5.6 对照传统 NTCP 模型和经 α/β 因子改进的 NTCP 模型预测能力区别

	A 组	B 组
3 年随访时间直肠出现 \geq Grade2 并发症观察结果 (29toxicity/192pts=15.10%)	8toxicity/89pts = 8.99%	21toxicity/103pts =20.39%
不考虑 α/β 因子预测结果 (LKB:TD ₅₀ (1)=68.59,n=0.09,m=0.09)	15.10%	15.12%
α/β 因子改进后的预测结果 (LKB:TD ₅₀ (1)=70.93,n=0.08,m=0.09, $\alpha/\beta=7.17$)	8.93%	20.45%

在 3 年随访时间点上, 入组患者 192 例, 直肠出现大于等于 LENT/SOMA 二级并发症的观察结果为 29 例, 其中 A 组 8 例 (8.99%), B 组 21 例 (20.39%), 如果我们不考虑 α/β 因子, 只是用 213 例患者拟合得到的传统 NTCP 模型参数去分别预测 A、B 两组的并发症概率, 预测出的结果与整组患者的并发症概率相同, 这正是传统 NTCP 模型无法区分物理剂量与生物剂量的体现, 没能体现出常规剂量分割与大剂量分割照射后带来的并发症概率区别; 当我们用 α/β 因子校正过的 NTCP 模型去分别预测 A、B 两组患者的并发症概率时, 由于改进的 NTCP 模型将 DVH 表达出的物理剂量转换为生物剂量即正常器官的吸收剂量, 所以从表 5.6 中可以看到改进后的 NTCP 模型成功地分别预测了 A、B 两组患者的并发症概率。

对于改进的 NTCP 模型在预测不同分次剂量方案时表现的能力, 也可以从 DVH 图的角度来展示, 如图 5.1 所示



(a)

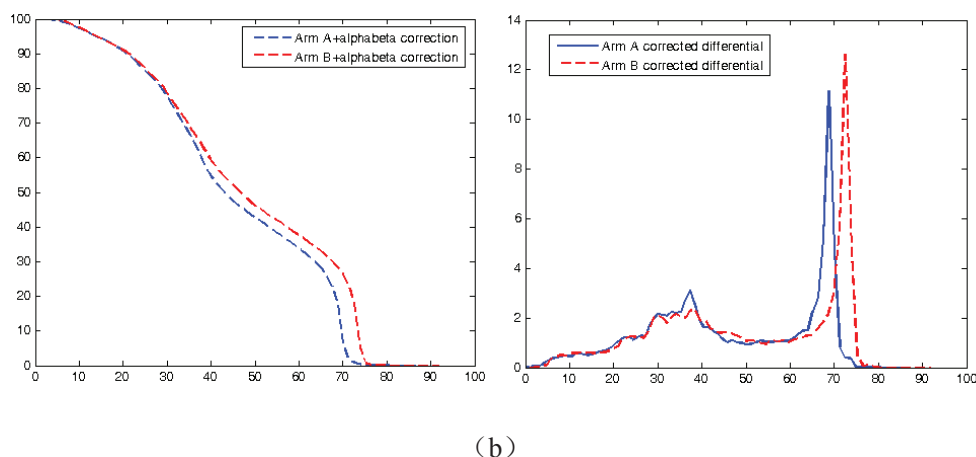


图 5.1 用生物等效剂量模型将物理剂量转换为生物剂量的 DVH 图结果 (a) 物理剂量 (b) 生物剂量

图 5.1 描述了 3 年随访时间下随访到的 192 例患者直肠组织的平均 DVH 图，其中图 (a) 中左右两边分别为积分 DVH 和微分 DVH。虽然 A、B 两组患者接受了不同的剂量分割方案的放射治疗过程，但他们接受的总照射剂量（物理剂量）完全相同，都是 70Gy，因此，无论是积分还是微分，从 DVH 图上完全无法分辨 A 组和 B 组的区别；当我们将构成 DVH 图的每一个剂量单元都用 BED 模型校正，将物理剂量转换为生物剂量后，A、B 两组患者接受的生物剂量差别得到了很好的区分，可以看到在图 (b) 中，B 组患者直肠的生物剂量（吸收剂量）曲线向高剂量去移动，而且曲线的右半部分（高剂量区）位移较多，也恰好响应了直肠并发症对高剂量区体积敏感的串型器官特点，这一点在微分 DVH 图上体现得更为明显。

5.4.4 讨论

经过文献检索，找到了 3 篇密切相关文献，同样报道了对直肠组织 α/β 因子参数的拟合工作。Brenner等^[7]给出了 $\alpha/\beta=5.4\text{Gy}$ 的结果，认为直肠表现出早反应损伤。Brenner还引用其他参考文献，指明越来越多的文献认为至少一部分直肠晚期反应与直肠的早期损伤有直接的关系^[22-24]，如果事实确实如此的话，可能会期望直肠晚期损伤这一并发症事件对应的 α/β 因子介于典型的晚反应组织（ α/β 因子 1~3Gy）和典型的早反应组织（ α/β 因子 8~10Gy）之间，而事实上，从动物实验中估计出来的这一 α/β 因子的值就在这个范围内^[25-31]。Brenner报道的针对大于等于 RTOG 二级并发症的直肠晚期损伤拟合得到的 $\alpha/\beta=5.4\pm 1.5\text{Gy}$ 的结果，也与动物实验的结果相吻合^[25-31]。Brenner同时指出，用 α/β 因子可以预测不同分次剂量方案下的放疗并发症概率，如果预测的是前列腺癌放疗引起的直肠晚期损伤时， α/β 因子可能会更低，介于 1~3.5Gy 之间，这一结果支持前列腺癌放疗中使用超分割剂量照射模式（分次剂量小于 2.0Gy，每天照射 2 次，中间间隔大于 6 小时）来

更好地保护靶区周围正常组织。

Brenner的研究只给出了结果和结论,未能给出参数拟合的方法和过程。Marzi等^[8]则对 α/β 因子的拟合过程给出了详细介绍。Marzi等在拟合 α/β 因子时,最初也是采用了本文的方法,即对于LKB模型中的三个参数 $TD_{50}(1)$ 、 n 、 m 连同 α/β 因子共四个参数一起进入优化过程进行拟合,但结果得到参数 95%的置信区间非常大,因此这一结果在该文献中未予报道,作者转而采取了另一种方案,就是在前文 5.4.3 节中提到的,减少拟合目标函数的自由度,将 n 和 m 两个参数固定为Burman给出的直肠LKB模型参数上,仅对 TD 和 α/β 因子两个参数进行拟合,得出最佳的 α/β 因子估计值为 2.3Gy (95%置信区间: 1.1~5.6Gy)。

最近一篇相关文献来自Tucker等^[9],其研究的主要目的在于获得一个针对直肠出现大于等于RTOG二级并发症的 α/β 因子估计值,然后考察经过该 α/β 因子校正过的NTCP模型在预测直肠晚期并发症时,是否表现出显著的差异。该研究所用的直肠DVH曲线是对直肠整个体积(包括直肠内容物)进行的剂量学评估,对直肠晚期并发症的定义是放疗结束 120 天后表现的症状。Tucker的研究得到了 $\alpha/\beta=4.8\text{Gy}$ 的结果,但 68%的置信区间为 0.6Gy~46Gy,涵盖了理论上所有可能的取值。Tucker的研究结论认为,没有证据表明经过L-Q模型校正过的直肠DVH改变了LKB模型对直肠晚期并发症的预测结果,同时Tucker认为对 α/β 因子的拟合一部分依赖于对NTCP模型的选择,如果使用别的NTCP模型,拟合结果可能会有所不同。本文在前期工作经验的基础上,利用六种不同的NTCP模型拟合了直肠和膀胱的 α/β 因子,回答了Tucker在文章中留下的疑问,但由于本课题入组患者数量有限,因此不同的NTCP模型得出的 α/β 因子差异较大,而且各模拟均表现出良好的预测能力,因此,无法对拟合得到的在合理取值范围内的 α/β 因子进行取舍,这一因子的最真实值还有待动物实验和临床观察得到。本文对Tucker等的研究结果最大突破,来自于对改进后NTCP模型预测能力的认识,正如前文所述,表 5.5 的结果会让研究人员误以为NTCP模型经过和不经过 α/β 因子修正,都可以拿来对混合分次剂量的患者群体进行并发症预测,然而,当我们把A、B两组患者数据区别开来分析时,经过和未经过 α/β 因子修饰的NTCP模型预测能力差别就显现出来。而且,从另一个角度来讲,用NTCP计算正常组织的并发症概率,所依据的是正常组织真正吸收了多少剂量,也就是生物剂量的概念,而不应该简单地将物理剂量等同为生物剂量,因为这两者在分次剂量不同的情况下,对正常组织带来的损伤情况完全不同,这也就要求我们在计算NTCP或者预测并发症概率时,需要使用正常组织的生物剂量,也就要求我们在计算NTCP时考虑对传统模型的校正。

5.5 本章小结

本章 5.2 节介绍了生物效应剂量转换和时间-剂量-分次模型。从最广泛应用的生物效应剂量转换模型线性-二次 (L-Q) 模型入手, 介绍了 L-Q 模型建立的理论依据, 并从 L-Q 模型推导出了生物效应剂量模型 (BED), 并给出了不同剂量分割方案的等效变换公式, 同时指出了 L-Q 模型的局限性;

本章 5.3 节介绍了用生物效应剂量参数改进 NTCP 模型。首先以 LKB 模型为例, 给出传统 LKB 模型的表达形式后, 对物理-生物剂量的等效变换方式进行了形式上的改变, 并以此对构成 DVH 的每一个剂量-体积单元进行校正, 构建了包括 4 个模型参数的改进后的 NTCP 模型。

本章 5.4 节介绍了用改进的 NTCP 模型预测不同分次剂量照射引起的直肠和膀胱损伤。实验过程中首先采用了对 4 个模型参数同时拟合的方案, 这一方案得到的优化结果给出了最佳的预测结果和与并发症的最显著相关性。然而考虑到优化目标函数的变量自由度太高而入组患者数量较小, 借鉴参考文献中提出的方法, 降低目标函数自由度, 仅对 α/β 因子进行拟合, 得出的结果与之前相比, 预测能力和优化得到的目标函数值都有所降低。针对 Tucker 在研究中提出的“没有证据表明经过 L-Q 模型校正过的直肠 DVH 改变了 LKB 模型对直肠晚期并发症的预测结果”这一结论, 从统计数据 and 物理/生物剂量 DVH 图两方面讨论了 Tucker 的结论, 认为 BED 改进后的 NTCP 模型在分别预测不同分次剂量照射后产生并发症的情况下, 预测结果明显优于未改进的模型, 而且从 NTCP 模型本身的构建基础上来说, 也应当对物理剂量进行生物学转换。在本节的讨论部分, 逐一分析了三篇相关文献的研究结果和存在的不足, 并通过本研究结果, 对文献中出现的不足和工作展望进行了回答。

5.6 本章创新点

用 L-Q 模型推导出的生物效应剂量 (BED) 转换参数, 对六种 NTCP 模型进行了改进, 并针对前列腺癌放疗引起的直肠和膀胱并发症, 拟合了改进后的 NTCP 模型参数和 α/β 因子;

用两种不同的参数拟合方案, 分别拟合了上述模型参数, 并对拟合结果从模型预测能力角度进行了对比, 证明了用降低目标函数自由度的方法得到的模型参数也同时降低了模型的预测能力和与并发症的相关性;

从统计数据 and DVH 图两方面, 分析了文献中提出的“没有证据表明经过 L-Q 模型校正过的直肠 DVH 改变了 LKB 模型对直肠晚期并发症的预测结果”这一结

论, 证明改进后的 NTCP 模型可以很好地区分不同分次剂量照射后对患者正常组织带来的不同并发症概率, 展示了用生物效应剂量参数改进 NTCP 模型的显著、积极效果。

5.7 参考文献

- [1] Hall E. Time, Dose, Fractionation in Radiotherapy. In: Radiobiology for the radiologist. Fourth Edition. Vol Chapter 13. Philadelphia: Lippincott JB company, 1994.
- [2] 胡逸民, 张红志, 戴建荣. 肿瘤放射物理学 [M]. 北京: 原子能出版社. 1999: 550.
- [3] Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy [J]. Acta Oncol, 1988, 27: 131-146.
- [4] Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy [J]. Br J Radiol, 1989, 62: 679-694.
- [5] Chadwick KH, Leenhouts HP. A molecular theory of cell survival [J]. Phys Med Biol, 1973, 18: 78-87.
- [6] 于金明, 殷蔚伯, 李宝生. 肿瘤精确放射治疗学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2003: 1134-1135.
- [7] Brenner DJ. Fractionation and late rectal toxicity [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60: 1013-1015.
- [8] Marzi S, Saracino B, Petrongari MG, et al. Modeling of alpha/beta for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28: 117.
- [9] Tucker SL, Thames HD, Michalski JM, et al. Estimation of alpha/beta for late rectal toxicity based on RTOG 94-06 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81: 600-605.
- [10] Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP, et al. Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: five-year outcome analysis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57: 1254-1259.
- [11] Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43: 1095-1101.
- [12] Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50: 1021-1031.
- [13] King CR, Fowler JF. A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51: 213-214.
- [14] Dale RG, Jones B. Is the alpha/beta for prostate tumors really low? In regard to Fowler et al., IJROBP 2001; 50: 1021-1031 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52: 1427-1428; author reply 1428.
- [15] Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, et al. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52: 6-13.
- [16] Kal HB, Van Gellekom MP. How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57: 1116-1121.
- [17] Wang JZ, Li XA, Yu CX, et al. The low alpha/beta ratio for prostate cancer: what does the clinical outcome of HDR brachytherapy tell us? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57: 1101-1108.
- [18] D'Souza WD, Thames HD. Is the alpha/beta ratio for prostate cancer low? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51: 1-3.
- [19] Orton CG, Cohen L. A unified approach to dose-effect relationships in radiotherapy. I: Modified TDF and linear quadratic equations [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988, 14: 549-556.
- [20] Van Dyk J, Mah K, Keane TJ. Radiation-induced lung damage: dose-time-fractionation considerations [J]. Radiother Oncol, 1989, 14: 55-69.
- [21] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 21: 123-135.
- [22] Wang CJ, Leung SW, Chen HC, et al. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical

- carcinoma: evidence suggestive of consequential late effect (CQLE) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40: 85-91.
- [23] Dorr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues [J]. *Radiother Oncol*, 2001, 61: 223-231.
- [24] Jerezek-Fossa BA, Jassem J, Badzio A. Relationship between acute and late normal tissue injury after postoperative radiotherapy in endometrial cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52: 476-482.
- [25] Terry NH, Denekamp J. RBE values and repair characteristics for colo-rectal injury after caesium 137 gamma-ray and neutron irradiation. II. Fractionation up to ten doses [J]. *Br J Radiol*, 1984, 57: 617-629.
- [26] van der Kogel AJ, Jarrett KA, Paciotti MA, et al. Radiation tolerance of the rat rectum to fractionated X-rays and pi-mesons [J]. *Radiother Oncol*, 1988, 12: 225-232.
- [27] Dewit L, Oussoren Y, Bartelink H, et al. The effect of cis-diamminedichloroplatinum(II) on radiation damage in mouse rectum after fractionated irradiation [J]. *Radiother Oncol*, 1989, 16: 121-128.
- [28] Gasinska A, Dubray B, Hill SA, et al. Early and late injuries in mouse rectum after fractionated X-ray and neutron irradiation [J]. *Radiother Oncol*, 1993, 26: 244-253.
- [29] Dubray BM, Thames HD. Chronic radiation damage in the rat rectum: an analysis of the influences of fractionation, time and volume [J]. *Radiother Oncol*, 1994, 33: 41-47.
- [30] Brenner D, Armour E, Corry P, et al. Sublethal damage repair times for a late-responding tissue relevant to brachytherapy (and external-beam radiotherapy): implications for new brachytherapy protocols [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 41: 135-138.
- [31] van den Aardweg GJ, Olofsen-van Acht MJ, van Hooije CM, et al. Radiation-induced rectal complications are not influenced by age: a dose fractionation study in the rat [J]. *Radiat Res*, 2003, 159: 642-650.

第六章 总结与展望

6.1 全文工作总结

肿瘤放射治疗引起的并发症是摆在临床医生和物理师面前的一项严峻挑战，轻者将影响治疗方案的顺利实施，降低患者生活质量，重者可导致治疗的中断甚至患者的死亡。因此，针对放疗并发症预测模型的研究是一项非常有意义的研究课题，长期以来吸引了众多学者的关注。本文主要致力于放疗并发症预测模型的研究，总结现有预测模型的基础上，拟合各模型参数并对比各模型在预测不同类型正常组织并发症时表现出的不同能力和特性，在此基础上将不同的并发症预测因子设计成 IMRT 优化目标函数，降低调强放疗中正常组织受到的辐射剂量，并提出对现有模型的改进。概括全文的研究成果和贡献，主要有如下几个方面：

6.1.1 NTCP模型参数拟合及对比分析

主要研究工作包括：

1. 总结了自 1983 年至今文献中提出的六种正常组织并发症概率预测模型，总结了六种 NTCP 模型的数学表达形式和各模型参数的数学和放射生物学意义，总结了模型之间存在的共性包括：均是基于正常组织剂量-体积关系的二维数学模型、个别模型参数在一定程度上体现了器官对放射并发症的敏感性等，总结了模型间的相互关系，包括 LKB、Logit-EUD、Poisson-EUD 模型与 EUD 模型的推导关系以及 Logit-EUD 与 Schultheiss、Poisson-EUD 与 Källman 模型在描述均匀剂量和非均匀剂量时的应用关系。
2. 详细介绍了如何利用临床随访数据及如何构成拟合 NTCP 模型参数的目标函数，即利用最大似然估计法，将每一例入组患者的剂量-体积信息和随访观察到的并发症出现情况写入似然函数，对该似然函数求最优解，即可得到 NTCP 模型参数的拟合结果。
3. 针对拟合模型参数用到的目标函数优化算法，分别对确定性方法和随机方法两类函数优化算法进行了详细的介绍。对于确定性方法，我们详细介绍了单纯形法的原理和 Matlab 实现方法，对于随机方法，我们详细介绍了模拟退火和遗传算法，也是从算法原理和 Matlab 实现方法两方面做出了阐述；然后，设计实验，通过实验结果论证了待拟合的 NTCP 模型构成的最大似然函数为非凸函数，然后对比了单纯形法、模拟退火和遗传算法在拟合模型参数时表现出的各自特色，并从拟合结果和运行时间两个方面对三种算法做出了对比。
4. 收集整理了来自法国 10 家肿瘤放疗中心的 439 例接受前列腺癌调强放射治疗

的患者数据。在此基础上，拟合得到六种 NTCP 模型在 2~5 年随访时间预测前列腺癌放疗引起的直肠和膀胱损伤并发症概率的模型参数。从参数拟合结果看，直肠和膀胱均表现出一定“串型器官”的特点，这与临床经验和后期的生物优化实验结果相吻合。对于直肠和膀胱的并发症，在每一个随访时间点上，均分别考虑大于等于 LENT/SOMA 二级并发症和出血并发症两组数据。也就是说，我们拟合得到了六种 NTCP 模型（LKB、Logit-EUD、Schultheiss、Poisson-EUD、Källman、Parallel）预测两种组织（直肠和膀胱）在四个随访时间（2 年、3 年、4 年、5 年）出现两种并发症（ \geq Grade2 和出血）的预测模型参数，并对六种模型的预测能力及模型参数随时间变化的规律进行了对比分析，认为随访时间的不同影响了观察到并发症的统计结果，也显著影响着模型参数的拟合结果，因此在推广应用时，应注意对模型参数适用条件和范围的说明。

5. 收集整理了来自中国山东省肿瘤医院的 157 例接受放射治疗和放化疗的非小细胞肺癌患者数据。在前期工作的基础上，选择 LKB 模型为工具，对入组患者按照不同的放化疗方案进行分组，分别拟合了 LKB 模型预测各组患者出现急性放射性食管炎的模型参数，并对所得实验结果进行讨论，包括与相关文献中给出的模型参数进行对比分析、讨论食管的剂量-体积特性，以及化疗和后期超分割对出现急性放射性食管炎的影响。

6.1.2 等效均匀剂量模型在前列腺癌调强放疗中的应用研究

主要研究内容包括：

1. 总结了 EUD 模型的概念，包括 EUD 模型的提出及其概念的扩展，并总结了 EUD 模型的两种数学表达形式、EUD 模型参数的取值范围及其对应的不同意义；在此基础上，结合文献的研究成果，总结了将 EUD 设计为剂量约束条件的方法，使之能参与到 IMRT 计划优化过程中，而且可以通过调整不同的 EUD 参数值，使这一约束目标既可以针对靶区组织，也可以针对不同生物结构效应的正常组织。
2. 在前期工作的基础上，原创性地提出将膀胱壁组织分为远离靶区和靠近靶区两部分，并分别对远靶区域和近靶区域设置 EUD 模型参数 $\alpha=2.3$ 和 $\alpha=10$ 的约束条件来试图降低膀胱受辐射剂量。以来自法国的 53 例前列腺癌患者调强放疗计划为基础，以 Pinnacle TPS 为平台，设计实验，实验结果证明，用 EUD 作为约束条件在前列腺癌 IMRT 计划中可以显著地降低膀胱受照射剂量，减少膀胱组织放疗并发症的出现，同时未增加直肠受量，也保证了靶区肿瘤控制概率（TCP）无显著变化，总体上提高了前列腺癌的治疗收益。

6.1.3 生物模型在调强放疗计划优化中的应用研究

主要研究内容包括：

1. 总结了调强放疗剂量分布图的结构模型，提出将调强放疗过程分为两步，首先在第三方软件 CERR 剂量计算平台中读入患者 CT 图像并针对靶区范围计算剂量效应矩阵 W ，然后对靶区和正常组织构成的约束函数进行优化，获得强度分布矩阵 x 。
2. 提出了用物理准则和生物准则构建优化目标函数的过程，首先介绍了目标函数结构，然后分别提出了包括均匀剂量、最大剂量、最小剂量和剂量-体积因子在内的物理约束函数构造方法，和包括 EUD、NTCP 和 TCP 在内的生物约束函数构造方法。考虑到采用梯度法优化目标函数，为了进一步提高优化速度，给出了每一种约束函数对强度矩阵 x 求偏导数的推导过程。
3. 设计实验，选取 10 例前列腺癌放疗患者的 CT 图像，分别用物理准则和 NTCP 生物准则构造了优化目标函数，对这 10 例患者分别进行了 IMRT 计划设计，对比结果显示，使用了生物优化条件后，在物理准则优化结果的基础上，正常组织受辐射剂量又进一步得到了降低，有效保护了正常组织；另外，为了体现 NTCP 生物准则对降低正常组织剂量的有效控制，在实验过程中逐步加大对直肠 NTCP 约束函数的权重，观察了在权重增加的过程中，正常组织和靶区 DVH 剂量曲线的变化特点。最后，就物理准则制定 IMRT 计划的局限性、生物准则制定 IMRT 计划的优势和使用生物准则的参数敏感性分别进行了讨论。

6.1.4 用生物效应剂量参数改进 NTCP 模型

主要研究内容包括：

1. 从最广泛应用的物理-生物剂量转换模型——线性-二次 (L-Q) 模型入手，总结了 L-Q 模型建立的理论依据，并从 L-Q 模型推导出了生物效应剂量模型 (BED)，并给出了不同剂量分割方案的等效剂量变换公式，同时指出了 L-Q 模型的局限性；
2. 用生物效应剂量参数 α/β 因子改进了传统 NTCP 模型，首先以 LKB 模型为例，给出传统 LKB 模型的表达形式后，对物理-生物剂量的等效变换方式进行了形式上的改变，并以此对构成 DVH 的每一个剂量-体积单元进行校正，构建了包括 4 个模型参数的改进后的 NTCP 模型。
3. 收集整理了来自法国 IGR 肿瘤放疗中心的 213 例接受前列腺癌调强放射治疗

但具有不同分次剂量方案的患者数据。在此基础上,用改进的 NTCP 模型预测不同分次剂量照射引起的直肠和膀胱损伤,结果显示,采用改进后模型给出的预测结果,对不同分次剂量治疗后产生的并发症给出了不同的预测结果,与临床观察到的结果相吻合。通过统计数据和 DVH 图两方面,分析了文献中提出的“没有证据表明经过 L-Q 模型校正过的直肠 DVH 改变了 LKB 模型对直肠晚期并发症的预测结果”这一结论,证明改进后的 NTCP 模型可以很好地区分不同分次剂量照射后对患者正常组织带来的不同并发症概率,展示了用生物效应剂量参数改进 NTCP 模型的显著、积极效果。

6.2 未来工作展望

肿瘤调强放射治疗并发症预测模型的理论及应用领域还有许多内容值得更深入的研究和探索,未来的研究方向包括但不限于:

1. 利用现有模型,建立适用于中国人群体的不同器官放疗并发症预测模型数据库

利用NTCP模型预测放疗并发症的相关工作,在欧美国家已经有了大量研究成果,分别针对不同部位肿瘤造成的不同正常组织损伤,建立了具有针对性的并发症预测模型参数。而类似的研究工作在我国尚处于起步阶段,文献报道仅有对肝癌放疗引起的肝损伤^[1]和本文第二章对非小细胞肺癌放疗引起的食管损伤^[2]两项工作,而且所使用的预测模型都仅局限于LKB模型。从本文的研究结果可以看出,对于同一种器官,中国患者和西方患者表现出了不同的生物学特性和剂量-体积效应。为了能够更好地利用NTCP模型预测中国患者群体的并发症风险,提高患者的生存质量,我们需要在现有技术和工作经验的基础上,利用国内患者数据量大的特点,积极工作,建立起针对中国患者群体的、有更强针对性的多种器官放疗并发症预测模型数据库,充分利用现有临床数据,总结经验,更好地为临床工作提供服务和帮助。

2. 基于前期工作经验和多学科优势,开发拥有自主知识产权的生物因子放疗计划系统

本文第四章,探讨了将生物模型应用于调强放疗计划优化的技术方案,并通过实验验证了这一技术的可行性和准确性,但是,实验中部分工作环境仍然借助国外研究团队开发的第三方计算平台,剂量计算精度仍然无法达到临床应用的水平。因此,在现有知识和经验的基础上,借助课题组多学科合作的技术平台,完全有能力自主开发一套利用生物因子约束组织剂量的逆向调强放疗计划系统,打破这一技术被西方国家垄断的现状,填补国内在这一技术领域的空白,为推动国

内放疗技术领域的发展，从根本上为国内众多肿瘤放疗患者带来更高的治疗收益。

3. 在回顾分析现有数据的基础上，建立新的预测模型

本文分析的六种 NTCP 预测模型，都是出自十几年前的研究成果，而肿瘤放射治疗技术在这十几年间却出现了从普通放疗、适形放疗到调强放疗的巨大变化，照射精度和剂量评估技术都有了飞速发展，因此，这也对科研工作者提出了新的挑战，需要我们能够利用现有的技术，提出更准确、简便的并发症预测模型，适应当前肿瘤“个体化治疗”的趋势。

课题组已经在这一领域取得了一定研究成果，Ospina等^[3]提出了Random Forest并发症预测技术，该技术不仅利用了患者的剂量-体积信息，而且融合了患者自身特点、治疗病史、治疗技术、肿瘤诊断信息等多方面因素，对患者出现并发症的风险进行多角度预测。

4. 充分利用图像引导技术，开发三维空间领域内的并发症预测技术

图像引导放疗（IGRT）是近年来被广泛应用的一种新型放疗辅助技术，允许在患者接受治疗前，通过在线获取的摆位验证图像，纠正误差，提高治疗精度，而且可以对验证图像进行离线分析，找出肿瘤和周围正常组织的变化规律。借助这一技术，我们可以建立正常组织并发症与三维空间解剖位置的关系，弥补传统并发症预测技术只靠剂量体积直方图而无法具体确定并发症发病位置的局限，从解剖结构上预测并发症高危区域，从而降低并发症概率。

课题组已经在这一领域取得了一定研究成果，Acosta^[4]等基于患者锥形束CT验证图像，建立了前列腺癌放疗引起的直肠并发症与直肠空间位置间的关系，以可视化的技术描绘了直肠组织高危区域与低危区域在解剖位置，为开发三维空间领域内的并发症预测技术做出了初步尝试。

6.3 参考文献

- [1] 徐志勇, 梁世雄, 朱冀, 等. 用 LYMAN NTCP 模型分析原发性肝癌三维适形放疗引起的放射性肝病 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15.
- [2] Zhu J, Zhang ZC, Li BS, et al. Analysis of acute radiation-induced esophagitis in non-small-cell lung cancer patients using the Lyman NTCP model [J]. Radiother Oncol, 2010, 97: 449-454.
- [3] Ospina J, Zhu J, Le Prise E. Random forest are strong competitors of published NTCP models for rectal and bladder toxicity prediction. ASTRO 54th Annual Meeting. Boston, 2012.
- [4] Acosta. O, Dowling. J, Cazoulat G, et al. Atlas based segmentation and mapping of organs at risk from planning CT for the development of voxel-wise predictive models of toxicity in prostate radiotherapy [J]. Lecture Notes in Computer Science, 2010, 6367: 42-51.

致谢

时光荏苒，转眼间三年多的博士学习阶段即将结束。回首这段难忘的时光，应该说我前进的每一步，都离不开众多鼓励和帮助我的人，在此，我向他们表示最衷心 and 诚挚的谢意！

首先，我要感谢我的导师罗立民教授和 Renaud De Crevoisier 教授。我有幸能作为罗老师的学生，加入到东南大学影像科学与技术实验室这个优秀的团队，认识了这么多好老师，好同学，有了一个更广阔的学习和交流的平台，这是我一生的宝贵财富。罗老师渊博的知识、严谨求实的治学态度、对科研问题的敏锐洞察力，尤其是内心那种对科研工作的热爱深深地感染了我，为我树立了一个真正科研工作者的形象，指引我在科研道路上不断前进。法方导师 De Crevoisier 教授总是在繁忙的临床工作中抽出宝贵的时间与我讨论课题中的每一个技术细节，他严谨认真的工作态度是我在科研道路上学习的榜样，也感谢他为我提供资助，使我能够有机会赴法国学习并顺利地在美国完成一年多的学习和工作。

感谢舒华忠教授在我整个博士学习期间一直给予的热情的指导和帮助。舒老师严谨的治学态度、扎实的数学功底和科研能力，都给我留下了十分深刻的印象，特别要感谢舒老师，在我留法学习期间对于我学习和生活上的关怀和帮助。

感谢山东省肿瘤医院李宝生教授在我工作和学习上给予的指导和帮助，引导我从一个刚刚走出校门的学生逐步走上科研道路。他对每一位患者认真负责的态度和对待科研工作一丝不苟的精神都是我学习的榜样。

感谢法国雷恩一大信号与图像实验室 (LTSI) 的 Lotfi Senhadji 教授资助我在法期间参加法语学习和赴瑞典参加 ESTRO 会议；感谢我们科研团队的 Pascal Haigron、Antoine Simon、Juan David Ospina、Oscar Acosta，他们在我完成本文工作的过程中，对于优化算法、数据统计等工作提出了宝贵的意见和建议。特别要感谢 Juan David Ospina，他每次都能对我提出的问题给予耐心的回答和解释，而且他阳光、开朗的性格也给我的生活增添了很多欢乐。

感谢张鹏程师弟对本文的研究工作，特别是生物模型在调强放疗中的优化方面，给予了很大的帮助，提出了许多好的建议。

感谢在法学习期间，Patricia Gérouard、Soizic Charpentier、王媛、王骞、胡轶宁、杨淳泓、武家松、吴柯、陈阳、王膺等在学习和生活上给予我的帮助。

感谢在我的学术论文发表过程中许多匿名的同行评审专家对我论文的批评和指正，使我的专业知识也在新一轮又新一轮的评审意见回复中迅速增长。

我要将最诚挚的谢意献给我的父母：感谢父母从小对我的教诲和严格要求，使我养成了做事细心的习惯；感谢父母对我的理解和支持，让我能全身心地投入到科研工作中并顺利完成学业；你们的幸福是我最大的心愿！

谨以此论文献给所有关心、支持、鼓励和帮助过我的人！

本文的研究得到了国家自然科学基金、山东省自然科学基金、山东省医学科学院基金的资助，在此一并致谢！

朱健

2012 年 8 月

于山东济南

附录A. 评价食管急性并发症的RTOG分级标准和评价直肠、膀胱晚期并发症的RTOG/EORTC分级标准

RTOG acute radiation morbidity scoring criteria

Organ Tissue	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Pharynx & esophagus	No change over baseline	Mild dysphagia or odynophagia may require topical anesthetic or non-narcotic analgesics/may require soft diet	Moderate dysphagia or odynophagia may require narcotic analgesics/may require puree or liquid diet	Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss > 15% (from pretreatment baseline) requiring N-G feeding tube fluids or hyperalimentation	Complete obstruction, ulceration, perforation, fistula

RTOG/EORTC late radiation morbidity scoring scheme

Organ Tissue	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Small/Large intestine	None	Mild diarrhea; mild cramping; bowel movement 5 times daily; slight rectal discharge or bleeding	Moderate diarrhea and colic; bowel movement > 5 times daily; excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Obstruction or bleeding, requiring surgery	Necrosis/Perforation Fistula
Bladder	None	Slight epithelial atrophy; minor telangiectasia (microscopic hematuria)	Moderate frequency; generalized telangiectasia; intermittent macroscopic hematuria	dysuria; severe telangiectasia; frequent hematuria; reduction in bladder capacity (< 150 cc)	Necrosis/Contracted bladder (capacity < 100 cc) Severe hemorrhagic cystitis

附录B. 评价直肠、膀胱晚期并发症LENT/SOMA分级标准

RECTUM					SCORING
	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	
Subjective					Instructions Score the 14 SOM parameters with 1 - 4
Tenesmus	Occasional urgency	Intermittent urgency	Persistent urgency	Refractory	
Mucosal loss,	Occasional	Intermittent	Persistent	Refractory	
Sphincter control	Occasional	Intermittent	Persistent	Refractory	
Stool frequency	2 - 4 per day	4 - 8 per day	> 8 per day	Uncontrolled diarrhea	
Pain	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating	(Score = 0 if there are no toxicities)
Objective					
Bleeding	Occult	Occasionally > 2/week	Persistent/daily	Gross hemorrhage	
Ulceration	Superficial $\leq 1 \text{ cm}^2$	Superficial $> 1 \text{ cm}^2$	Deep ulcer	Perforation, Fistulae	
Stricture	> 2/3 normal diameter with dilatation	1/3 - 2/3 normal diameter with dilatation	< 1/3 normal diameter	Complete obstruction	
Management					Total the scores and divide by 11
Tenesmus & stool frequency	Occasional, ≤ 2 antidiarrheals/week	Regular, > 2 antidiarrheals/week	Multiple, > 2 antidiarrheals/day	Surgical intervention/ Permanent colostomy	
Pain	Occasional non-narcotic	Regular non-narcotic	Regular narcotic	Surgical intervention	
Bleeding	Stool softener, iron therapy	Occasional transfusion	Frequent transfusions	Surgical intervention / Permanent colostomy	
Ulceration	Diet modification, stool softener	Occasional steroids	Steroids per enema, hyperbaric oxygen	Surgical intervention/ Permanent colostomy	
Stricture	Diet modification	Occasional dilatation	Regular dilatation	Surgical intervention/ Permanent colostomy	LENT Score: _____
Sphincter control	Occasional use of incontinence pads	Intermittent use of incontinence pads	Persistent use of incontinence pads	Surgical intervention/ Permanent colostomy	
Analytic					
Barium enema	Assessment of lumen and peristalsis				Y/N Date:
Proctoscopy	Assessment of lumen and mucosal surface				Y/N Date:
CT	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation				Y/N Date:
MRI	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation				Y/N Date:
Anal manometry	Assessment rectal compliance				Y/N Date:
Ultrasound	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation				Y/N Date:

BLADDER / URETHRA					SCORING
	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	
Subjective					
Dysuria	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating	— Instructions
Frequency	3 - 4 hour intervals	2 - 3 hour intervals	1 - 2 hour intervals	Hourly	— Score the 14
Hematuria	Occasional	Intermittent	Persistent with clot	Refractory	— SOM
Incontinence	< weekly episodes	< daily episodes	≤2pads/undergarments/day	Refractory	— parameters
Decreased stream	Occasionally weak	Intermittent	Persistent but incomplete obstruction	Complete obstruction	— with 1 - 4
Objective					
Hematuria	Microscopic, normal hemoglobin	Intermittent macroscopic, < 10% decrease in hemoglobin	Persistent macroscopic, 10% - 20% decrease in hemoglobin	Refractory, > 20% decrease in hemoglobin	— (Score = 0 if there are no toxicities)
Endoscopy	Patchy atrophy or Telangiectasia without bleeding	Confluent atrophy or Telangiectasia with gross bleeding	Ulcerations into muscle	Perforation, fistula	— Total the scores and divide by 14
Maximum volume	> 300 cc - 400 cc	> 200 cc - 300 cc	> 100 cc - 200 cc	≤ 100 cc	—
Residual volume	25 cc	> 25 cc - 100 cc	> 100 cc		—
Management					
Dysuria	Occasional non-narcotic	Regular non-narcotic	Regular narcotic	Surgical intervention	— LENT Score:
Frequency	Alkalization	Occasional anti-spasmodic	Regular narcotic	Cystectomy	—
Hematuria/ Telangiectasia	Iron therapy	Occasional transfusion or single cauterization	Frequent transfusion or coagulation	Surgical intervention	—
Incontinence	Occasional use of incontinence pads	Intermittent use of incontinence pads	Regular use of pad or self-catheterization	Permanent catheter	—
Decreased stream		< Once-a-day self-catheterization	Dilatation, > once-a-day self-catheterization	Permanent catheter, surgical intervention	—
Analytic					
Cystography	Assessment of mucosal surface				Y/N Date:
Volumetric analysis	Assessment of bladder capacity in milliliters				Y/N Date:
Contrast radiography	Assessment for ulcers, capacity and contractility				Y/N Date:
Ultrasound	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation				Y/N Date:
Electromyography	Assessment of sphincter activity using intraluminal pressure transducer, contraction pressure and volume curves				Y/N Date:

附录C. 六种NTCP模型在 2~5 年随访时间出现直肠并发症的 预测模型参数

Rectal toxicity \geq Grade2(LENT/SOMA criteria)

2 Year Rectum G23 (53toxicity/421pts=12.59%)			
Model	TD(Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)
LKB	88.6243	1.0000	0.4139
LogitEUD	105.0051	1.0000	2.3641
PoissonEUD	95.7271	1.0000	0.7822
Kallman	95.3529	0.0075	0.7857
Schultheiss	126.8286	-----	2.0294
Parallel	v50=0.9999 σ=0.1626 d _{1/2} =10.7074 k=1.1521		
EUD	n=1 aveEUD=45.84±6.93Gy		
3 Year Rectum G23 (65toxicity/341pts=19.06%)			
Model	TD(Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)
LKB	88.0204	0.0074	0.2104
LogitEUD	88.4231	0.0075	6.9391
PoissonEUD	89.7078	0.0073	1.6064
Kallman	84.5945	16.8438	2.0713
Schultheiss	399.9915	-----	0.6660
Parallel	v50=0.0000 σ=0.9999 d _{1/2} =43.9105 k=1.0095		
EUD	n=0.0077 aveEUD=71.55±2.96Gy		
4 Year Rectum G23 (67toxicity/306pts=21.90%)			
Model	TD(Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)
LKB	84.3915	0.0057	0.1878
LogitEUD	84.4275	0.0059	7.9872
PoissonEUD	85.2342	0.0057	1.8549
Kallman	82.6296	18.2591	2.1334
Schultheiss	398.0181	-----	0.5852
Parallel	v50=0.0000 σ=1.0000 d _{1/2} =33.4064 k=1.3001		
EUD	n=0.0060 aveEUD=71.52±3.10Gy		
5 Year Rectum G23 (58toxicity/257pts=22.57%)			
Model	TD(Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)
LKB	78.0601	0.0197	0.1401
LogitEUD	77.9893	0.0205	10.9991
PoissonEUD	79.1115	0.0181	2.4212
Kallman	76.4826	5.3342	3.2269
Schultheiss	69.1367	-----	17.5619
Parallel	v50=0.0001 σ=0.1065 d _{1/2} =75.1072 k=19.1230		
EUD	n=0.0203 aveEUD=69.46±2.82Gy		

Rectal bleeding

2 Year Rectum Bleeding (77toxicity/421pts=18.29%)			
Model	TD(Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)
LKB	82.4910	0.0606	0.2302
LogitEUD	83.4226	0.0618	6.0708
PoissonEUD	85.2342	0.0579	1.4252
Kallman	89.1196	16.8627	1.6555
Schultheiss	96.1069	-----	2.2231
Parallel	v50=0.0000 σ=0.0378 d _{1/2} =350.1023 k=2.0424		
EUD	n=0.0629 aveEUD=64.91±2.86Gy		
3 Year Rectum Bleeding (85toxicity/341pts=24.93%)			
Model	TD(Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)
LKB	83.5611	0.0018	0.1823
LogitEUD	83.7228	0.0019	8.2208
PoissonEUD	84.1709	0.0018	1.9530
Kallman	80.4552	18.7346	2.3740
Schultheiss	89.1690	-----	1.8528
Parallel	v50=0.0000 σ=0.0513 d _{1/2} =86.2372 k=10.0735		
EUD	n=0.0018 aveEUD=73.02±3.22Gy		
4 Year Rectum Bleeding (85toxicity/306pts=27.78%)			
Model	TD(Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)
LKB	81.1740	0.0006	0.1626
LogitEUD	81.2958	0.0006	9.3345
PoissonEUD	81.6186	0.0006	2.2136
Kallman	78.5070	20.3973	2.5328
Schultheiss	68.2597	-----	3.8263
Parallel	v50=0.0000 σ=0.1173 d _{1/2} =72.7913 k=19.2920		
EUD	n=0.0004 aveEUD=73.22±3.35Gy		
5 Year Rectum Bleeding (76toxicity/257pts=29.57%)			
Model	TD(Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)
LKB	73.6434	0.0312	0.1320
LogitEUD	73.4594	0.0327	11.7922
PoissonEUD	74.7610	0.0245	2.7230
Kallman	77.3850	21.1865	2.7239
Schultheiss	67.3693	-----	19.8966
Parallel	v50=0.00002 σ=0.1429 d _{1/2} =70.0031 k=45.6464		
EUD	n=0.0300 aveEUD=68.34±2.75Gy		

附录D. 六种NTCP模型在 2~5 年随访时间出现膀胱并发症的 预测模型参数

Bladder toxicity \geq Grade2 (LENT/SOMA criteria)

2 Year Bladder G23 (50Toxicity/396pts=12.63%)			
Model	TD(Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)
LKB	81.8586	0.0854	0.1623
LogitEUD	81.6941	0.0851	9.5576
PoissonEUD	85.0733	0.0841	1.8516
Kallman	80.5586	1.3831	2.4219
Schultheiss	77.9911	-----	10.7111
Parallel	v50=0.0000 σ=0.5793 d _{1/2} =70.5936 k=24.91		
EUD	n=0.0955 aveEUD=65.15±4.25Gy		
3 Year Bladder G23 (50Toxicity/345pts=14.49%)			
Model	TD(Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)
LKB	79.7338	0.0880	0.1561
LogitEUD	79.5615	0.0872	10.0302
PoissonEUD	82.622	0.0853	1.9370
Kallman	78.3160	1.3320	2.6849
Schultheiss	76.4989	-----	11.5763
Parallel	v50=0.0002 σ=0.3730 d _{1/2} =73.7932 k=16.9471		
EUD	n=0.0985 aveEUD=65.01±4.39Gy		
4 Year Bladder G23 (46Toxicity/302pts=15.23%)			
Model	TD(Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)
LKB	79.31135	0.1287	0.1933
LogitEUD	79.5195	0.1255	7.7894
PoissonEUD	82.7347	0.1251	1.5874
Kallman	77.62256	1.1049	2.1061
Schultheiss	76.8405	-----	8.9546
Parallel	v50=0.1546 σ=0.3652 d _{1/2} =74.6519 k=10.9225		
EUD	n=0.1294 aveEUD=62.81±4.75Gy		
5 Year Bladder G23 (41Toxicity/242pts=16.94%)			
Model	TD(Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)
LKB	78.6820	0.0866	0.1677
LogitEUD	78.6483	0.0855	9.2130
PoissonEUD	81.3757	0.0855	1.8220
Kallman	77.1448	1.5005	2.5388
Schultheiss	74.5558	-----	11.1385
Parallel	v50=0.0085 σ=0.0496 d _{1/2} =99.3027 k=8.7581		
EUD	n=0.0879 aveEUD=65.29±4.41Gy		

附录E. 用 α/β 因子修正后的NTCP直肠、膀胱并发症预测模型参数

Rectal toxicity \geq Grade 2 (LENT/SOMA criteria)

2Year Rectum G23 (26toxicity / 208pts =12.50%)				
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β
LKB	70.77	0.10	0.09	7.31
LogitEUD	74.92	0.25	7.37	1.73
PoissonEUD	74.88	0.22	1.86	2.13
Kallman	69.96	0.57	7.13	8.78
Schultheiss	72.02	---	25.28	9.11
Parallel	$v_{50}=0.47 \quad \sigma=0.45 \quad d_{1/2}=69.11 \quad k=40.00$			5.58
3Year Rectum G23 (29toxicity / 192pts =15.10%)				
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β
LKB	70.93	0.08	0.09	7.17
LogitEUD	75.75	0.25	6.48	0.97
PoissonEUD	78.58	0.21	1.52	0.96
Kallman	69.79	0.72	9.08	10.00
Schultheiss	71.07	---	29.99	9.19
Parallel	$v_{50}=0.33 \quad \sigma=0.25 \quad d_{1/2}=69.73 \quad k=40.00$			9.9787
4Year Rectum G23 (27toxicity / 174pts = 15.52%)				
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β
LKB	79.33	0.11	0.19	2.34
LogitEUD	84.81	0.15	5.45	1.08
PoissonEUD	90.23	0.18	1.13	0.54
Kallman	169.73	19.03	0.60	0.20
Schultheiss	71.98	---	16.49	6.04
Parallel	$v_{50}=0.12 \quad \sigma=0.46 \quad d_{1/2}=69.02 \quad k=39.99$			6.2771
5Year Rectum G23 (26toxicity / 156pts =16.67%)				
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β
LKB	76.17	0.08	0.16	6.20 (-2.91, 14.59)
LogitEUD	99.41	0.19	3.21	0.57
PoissonEUD	91.31	0.13	1.11	1.52
Kallman	89.18	18.47	1.62	6.43
Schultheiss	70.71	---	17.37	10.00
Parallel	$v_{50}=5.80E-05 \quad \sigma=0.41 \quad d_{1/2}=68.67 \quad k=39.99$			10.00

Rectal Bleeding

2 Year Rectum Bleeding (40toxicity / 208pts =19.23%)				
Model	TD (Gy)	n/s	m/k/r	α/β

		(Volume Effective Factor)	(Slope Factor)	
LKB	74.13	0.04	0.11	6.49
LogitEUD	78.75	0.05	9.39	3.32
PoissonEUD	84.97	0.07	1.57	1.57
Kallman	80.39	17.344	2.73	6.44
Schultheiss	70.07	---	28.81	10.00
Parallel	$v_{50}=0.0002 \quad \sigma=0.32 \quad d_{1/2}=69.71 \quad k=39.99$			7.8553
3Year Rectum Bleeding (42toxicity / 192pts =21.88%)				
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β
LKB	76.01	0.05	0.14	3.79
LogitEUD	85.85	0.07	5.72	0.87
PoissonEUD	81.76	0.07	1.68	1.59
Kallman	82.26	20.82	2.01	5.23
Schultheiss	69.52	---	30.00 (28.04, 31.96)	9.95
Parallel	$v_{50}= 3.79E-05 \quad \sigma= 0.21 \quad d_{1/2}= 70.55 \quad k= 40.00$			9.25
4Year Rectum Bleeding (41toxicity / 174pts = 23.56%)				
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β
LKB	77.40	0.04	0.17	3.92
LogitEUD	85.56	0.01	7.49	2.77
PoissonEUD	88.12	0.05	1.24	1.08
Kallman	81.84	21.62	1.96	5.17
Schultheiss	68.93	---	25.96	10.00
Parallel	$v_{50}=0.0002 \quad \sigma=0.26 \quad d_{1/2}=69.19 \quad k=40.00$			7.55
5Year Rectum Bleeding (39toxicity /156pts = 25.00%)				
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β
LKB	72.18	0.06	0.13	7.61
LogitEUD	83.72	0.08	4.54	1.51
PoissonEUD	77.46	0.07	1.67	3.40
Kallman	193.82	27.83	0.34	0.08
Schultheiss	68.41	---	23.47	10.00
Parallel	$v_{50}=6.16E-05 \quad \sigma=0.24 \quad d_{1/2}=69.03 \quad k=40.00$			10.00

Bladder toxicity \geq Grade 2

2Year Bladder G23 (15Toxicity/ 208pts =7.21%)				
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β
LKB	139.76	4.02E-03	0.29	2.36E-05
LogitEUD	136.17	3.90 E-03	4.63	0.35
PoissonEUD	156.42	3.94E-03	1.00	2.48E-05
Kallman	111.56	10.93	1.42	1.72
Schultheiss	107.05	---	4.28	0.07

Parallel	$v_{50}=4.54\text{E-}05$	$\sigma=1.00$	$d_{1/2}=71.83$	$k=10.56$	0.87
3Year Bladder G23 (17Toxicity/ 192pts =8.85%)					
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β	
LKB	99.15	5.15 E-04	0.18	2.20	
LogitEUD	123.71	1.06 E-03	5.12	0.50	
PoissonEUD	200.00	20.00	0.51	0.02	
Kallman	106.45	11.39	1.49	1.41	
Schultheiss	78.15	---	12.35	3.71	
Parallel	$v_{50}=6.31\text{E-}06$	$\sigma=0.64$	$d_{1/2}=70.24$	$k=39.18$	7.46
4Year Bladder G23 (20Toxicity/ 174pts = 11.49%)					
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β	
LKB	135.72	4.43 E-03	0.35	7.66 E-04	
LogitEUD	148.60	3.80 E-03	3.22	1.14 E-03	
PoissonEUD	153.65	3.72 E-03	0.86	2.28 E-04	
Kallman	136.83	14.95	0.87	0.73	
Schultheiss	90.59	---	4.39	0.35	
Parallel	$v_{50}=1.00$	$\sigma=1.00$	$d_{1/2}=299.94$	$k=0.11$	10.00
5Year Bladder G23 (20Toxicity/ 156pts =12.82%)					
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β	
LKB	142.64	6.07 E-03	0.40	5.41 E-04	
LogitEUD	165.83	5.98 E-03	2.52	5.94 E-04	
PoissonEUD	168.16	6.26 E-03	0.74	7.80E-06	
Kallman	165.36	15.53	0.72	1.61 E-03	
Schultheiss	200.00	---	1.16	10.00	
Parallel	$v_{50}=1.00$	$\sigma=0.47$	$d_{1/2}=50.67$	$k=2.00\text{ E-}04$	10.00

Bladder bleeding

2Year Bladder Bleeding (4toxicity / 208pts = 1.92%)					
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β	
LKB	199.99	0.16	0.34	10.00	
LogitEUD	199.96	0.11	3.33	10.00	
PoissonEUD	199.94	4.41 E-04	1.00	10.00	
Kallman	176.58	1.17	0.95	10.00	
Schultheiss	200.00	---	2.85	10.00	
Parallel	$v_{50}=2.00\text{ E-}04$	$\sigma=1.00$	$d_{1/2}=282.21$	$k=1.59$	10.00
3Year Bladder Bleeding (7toxicity / 192pts = 3.65%)					
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β	
LKB	88.17	0.11	0.17	10.00	

LogitEUD	97.63	0.15	6.55	10.00
PoissonEUD	199.97	5.28	0.70	5.10
Kallman	84.88	0.82	2.23	10.00
Schultheiss	85.80	---	10.26	10.00
Parallel	v ₅₀ = 1.00 σ= 0.73 d _{1/2} = 70.11 k= 18.72			10.00
4Year Bladder Bleeding (9toxicity / 174pts = 5.17%)				
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β
LKB	79.41	0.07	0.11	10.00
LogitEUD	78.55	0.07	14.80	10.00
PoissonEUD	111.37	0.15	1.17	3.04
Kallman	76.54	0.93	4.00	10.00
Schultheiss	76.78	---	18.14	10.00
Parallel	v ₅₀ =0.63 σ=0.54 d _{1/2} =70.74 k=32.41			10.00
5Year Bladder Bleeding (11toxicity / 156pts =7.05%)				
Model	TD (Gy)	n/s (Volume Effective Factor)	m/k/r (Slope Factor)	α/β
LKB	177.53	1.00	0.53	0.80
LogitEUD	188.39	0.23	2.08	10.00
PoissonEUD	199.98	20.00	0.56	7.28 E-04
Kallman	114.23	12.82	1.24	9.95
Schultheiss	199.99	---	1.71	10.00
Parallel	v ₅₀ =0.93 σ=0.30 d _{1/2} =30.07 k=0.32			10.00

个人简历

姓名：朱健

性别：男

民族：汉

出生年月：1980.9

籍贯：山东省即墨市

教育经历

1999.09– 2003.07 济南大学计算机科学与技术专业

攻读学士学位

2003.09–2006.07 济南大学计算机应用技术专业

攻读硕士学位

2009.03–今 东南大学影像科学与技术实验室计算机科学与工程专业

攻读博士学位

2010.10–今 法国雷恩一大信号与图像处理实验室信号、通讯与图像专业

攻读博士学位

获奖情况

2004-2005 年度 硕士研究生校级一等奖学金

2005 年 济南大学学术论坛优秀论文一等奖

2006 年 山东省优秀毕业生

2009 年 中华医学会放射肿瘤学分会暨中国抗癌协会年会优秀论文一等奖

2012 年 山东省科技进步一等奖（第六位）

学术活动

2007 年 第 7 届亚太地区医学物理学术会议暨第 13 届中国医学物理学年会做论文报告

2007 年 第六届全国放射肿瘤学学术年会做论文报告

2007 年 山东省第二届肿瘤精确放疗靶区规划和计划优化学习班做大会发言

2008 年 参加中美放射肿瘤协作网络（SANTRO）成立大会暨第一届联合会议

2008 年 山东省第三届肿瘤放射治疗学术会议做大会发言

2009 年 中华医学会放射肿瘤学分会暨中国抗癌协会年会做大会发言

2010 年 法国雷恩参加 RITS 会议

2011 年 法国雷恩参加欧洲肿瘤放射治疗协会（ESTRO）培训班

2011 年 瑞典斯德哥尔摩 ESTRO 年会参与论文讨论

2012 年 中美放射肿瘤协作网络（SANTRO）第三次会议做论文报告

参与课题

参与国家自然科学基金项目“影像引导保乳术后部分乳腺外照射靶区确定”，项目编号：30870742/C100801；

参与山东省科技攻关项目“肺癌回归式分析在离线结合图像引导自适应放疗中的研究”；

参与山东省科技攻关项目“标准样本点运动规律的影像引导个体化肺癌 4D 精确放疗计划研究”，项目编号：2007GG20002030；

参与国家自然科学基金项目“精确放疗中的图像引导与生物优化问题研究”，项目编号：60911130370；

参与法国国家科研署“Optimisation de la radiothérapie guidée par l'image（TIGRE）”项目

承担课题

承担山东省医学科学院项目“数据挖掘技术在肿瘤放射治疗信息体系中的应用研究”，项目编号：2009-12

承担山东省自然科学基金（青年基金项目）“应用数据挖掘技术建立肺癌放疗中食管损伤预测模型”，项目编号：ZR2010HQ053

国家发明专利

2010 年 主持申报国家发明专利“分段锥形束 CT 图像通过拼接获得完整解剖图像的方法”
专利号：ZL 2008 1 0138079.9（第二位）

研究成果概述

本人自 2009 年 3 月读博以来，在导师的悉心指导、学院老师和同学的帮助下，主要致力于肿瘤精确放射治疗中放射物理及放射生物学相关问题研究，取得了一些具有创新意义的研究成果。

申报国家发明专利 1 项。

承担山东省自然科学基金项目一项，山东省医学科学院项目一项。

目前发表（或合作发表）学术期刊论文 12 篇（SCI 收录英文期刊 3 篇，2 篇中文期刊被 EI 收录）和会议论文 7 篇（SCI 收录 3 篇）。

其中以第一作者身份：

(1) 发表 SCI 国际期刊论文 1 篇，SCI 影响因子 5.58，目前被 SCI 期刊他引 5 次；发表 EI 收录中文期刊 1 篇。

(2) 国际学术会议论文 4 篇，SCI 累计影响因子 5.536，目前被 SCI 期刊他引 1 次。

攻读博士学位期间发表论文清单

国际国内期刊论文 (IF 表示 2011 年 SCI 影响因子) :

- [1] 朱健, 刘敏, 尹勇, 白瞳. 胰腺癌肿瘤调强放疗射野特点研究. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(3): 266-267.
- [2] 朱健, 刘敏, 罗立民. 医用直线加速器获取锥形束 CT 的图像空间扩展技术. 东南大学学报 (自然科学版), 2010, 40(1):80-83. (EI 收录)
- [3] **Zhu J**, Zhang ZC, Li BS, Liu M, Yin Y, Yu JM, Luo LM, Shu HZ, De Crevoisier R. Analysis of acute radiation-induced esophagitis in non-small-cell lung cancer patients using the Lyman NTCP model. Radiother Oncol 2010; 97(3):449-454. (SCI 收录, IF: 5.58, SCI 他引: 5 次)
- [4] Zi-cheng Zhang, Jin Xu, Bao-sheng Li, Tao Zhou, Jie Lu, Zhong-tang Wang, Hong-sheng Li, ong-fu Sun, **Jian Zhu**, Jin-ming Yu. Clinical and dosimetric risk factors of aute esophagitis in patients treated with 3-dimensional conformal radiotherapy for non-small-cell lung cancer. American Journal of Clinical Oncology 2010; 33(3):271-275. (SCI 收录, IF: 2.21, SCI 他引: 3 次)
- [5] Hong-Sheng Li, Ling-Ling Kong, Jian Zhang, Bao-Sheng Li, Jin-Hu Chen, **Jian Zhu**, Tong-Hai Liu, Yong Yin. Evaluation of the geometric accuracy of anatomic landmarks as surrogates for intrapulmonary tumors in image-guided radiotherapy. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2012; 13:1-6. (SCI 收录, IF: 0.659)
- [6] 张鹏程, 朱健, 李元金, 舒华忠. 一种改进的多叶准直器射野分割算法. 东南大学学报 (自然科学版), 已录用. (EI 收录)
- [7] 李洪升, 李宝生, 朱健, 余宁莎, 胡宏光. 锥形束 CT 图像分析鼻咽癌临床靶区外放的研究. 中华肿瘤防治杂志, 2009,16(2):129-131.
- [8] 李洪升, 李宝生, 朱健, 李需. 非小细胞肺癌在线配准剂量残差回归式离线补偿技术的初步探讨. 中华肿瘤防治杂志, 2009,16(3):210-212.
- [9] 陈兆秋, 赵凤岭, 朱健, 李万湖, 付政, 胡旭东. 多模式医学图像体外控制点模块的研制和应用. 中国医疗器械杂志, 2008, 32 No.4, 293-295;
- [10] 陈兆秋, 纪春韶, 赵凤岭, 李万湖, 朱健. 多模式医学图像融合体位固定通用床板的设计及图像融合的方法. 医疗卫生装备, 2009,30(6): 51-52.
- [11] 陈兆秋, 李万湖, 刘立恒, 朱健, 梁文娟. CT/MRI 图像融合体外控制点模体的研制及临床应用的初步结果. 中国临床医学影像杂志, 2009, 20(5):379-380.
- [12] 陈兆秋, 纪春韶, 赵凤岭, 李万湖, 朱健. 多模式医学图像融合体位固定通用床板. 医疗卫生装备, 2009,30(6):51-52.

国际国内会议论文

- [13] **Jian Zhu**, Min Liu, Yong Yin. A new solution method for enlarging the reconstruct width of the IGRT used cone-beam CT by image concatenating. IFMBE Proceedings, 2009, Volume 25/5, 161, DOI: 10.1007/978-3-642-03904-1_45. (World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany) (ISTP 收录, 他引: 1 次)
- [14] **Jian Zhu**, Min Liu, Yong Yin. The investigation of dosimetric reduction on organs at risk in nasopharyngeal carcinoma for static IMRT planning. IFMBE Proceedings, 2009, Volume 25/1, 539, DOI: 10.1007/978-3-642-03474-9_151. (World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany) (ISTP 收录)
- [15] **Jian Zhu**, Min Liu, Yong Yin, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy Planning Characteristics of Celiac Deep-Seated Tumor. Medical Physics / Volume 37 / Issue 6 / (FIFTY-SECOND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE / THERAPY GENERAL POSTER DISCUSSION: EXHIBIT HALL) Med. Phys, 2010; 37(6), P3225; doi:10.1118/1.3468567 (2 pages)
- [16] **J Zhu**, A Simon, JD Ospina, E Le Prise, A Bossi, C Chira, K Gnep, V Beckendorf, V Polet

- and R De Crevoisier. 7007 POSTER DISCUSSION Predictive Models of Bladder Toxicity in Prostate Cancer Radiotherapy. Eur J Cancer 2011, 47:S486, DOI: 10.1016/S0959-8049(11)71958-X (SCI收录, IF: 5.536)
- [17] R De Crevoisier, **J Zhu**, JD Ospina, E Le Pris , A Bossi, T Messai, K Gnep, V Beckendorf, F Polet and A Simon. 7006 POSTER DISCUSSION Predictive Models of Rectum Toxicity in Prostate Cancer Radiotherapy. Eur J Cancer 47():S485-S486 (2011). DOI: 10.1016/S0959-8049(11)71957-8 (SCI收录, IF: 5.536)
- [18] G.Drean, O.Acosta, J.J.Beilanger, A.Simon, G.Cazoulat, J.D.Ospina, **J.Zhu**, P.Haigron, R.De Crevoisier. 2034 POSTER Evaluation of Two Registration Strategies for Inter-patient Dose Mapping in Prostate Radiotherapy. Eur J Cancer, vol.47, S198-S198, 2011. DOI: 10.1016/S0959-8049(11)70992-3 (SCI收录, IF: 5.536)
- [19] K Gnep, **J Zhu**, C Chira, T Messai, A Bossi, V Beckendorf, E Le Pris , A Simon, J-D Ospina Arango and R de Crevoisier. Identification et comparaison de modèles prédictifs de toxicité rectale et vésicale en cas d'irradiation prostatique. Cancer Radiother 15(6-7):565 (2011). DOI: 10.1016/j.canrad.2011.07.015.

攻读博士学位期间的其他成果

A. 申请专利

- [1] 国家发明专利：分段锥形束 CT 图像通过拼接获得完整解剖图像的方法
发明人：于金明，朱健，等
专利号：ZL 2008 1 0138079.9
申报日期：2008 年 7 月 16 日
授权公告日：2010 年 7 月 28 日

B. 承担课题

- [1] 承担山东省医学科学院项目“数据挖掘技术在肿瘤放射治疗信息体系中的应用研究”，项目编号：2009-12
- [2] 承担山东省自然科学基金（青年基金项目）“应用数据挖掘技术建立肺癌放疗中食管损伤预测模型”，项目编号：ZR2010HQ053

C. 参与科研项目

- [1] 参与国家自然科学基金项目“影像引导保乳术后部分乳腺外照射靶区确定”，项目编号：30870742/C100801；
- [2] 参与山东省科技攻关项目“肺癌回归式分析在离线结合图像引导自适应放疗中的研究”；
- [3] 参与山东省科技攻关项目“标准样本点运动规律的影像引导个体化肺癌 4D 精确放疗计划研究”，项目编号：2007GG20002030；
- [4] 参与国家自然科学基金项目“精确放疗中的图像引导与生物优化问题研究”，项目编号：60911130370；
- [5] 参与法国国家科研署“Optimisation de la radiothérapie guidée par l'image（TIGRE）”项目